

ANNÉE 1972

N°

120

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

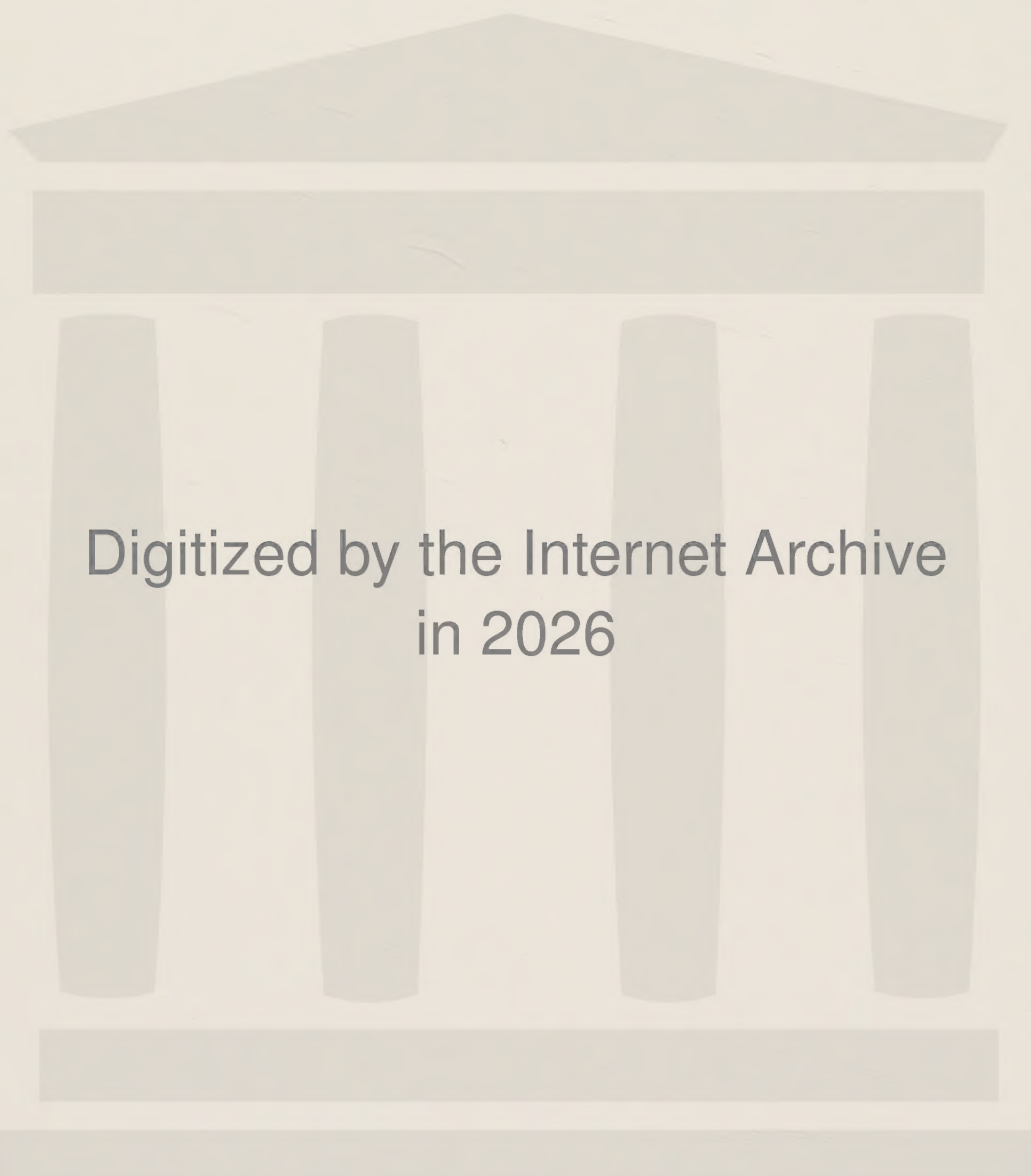
Mimoun ATTIAS

né le 12 Novembre 1944 à MEKNES (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le : 19

LES ALGIES POST-OPÉRATOIRES
EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
ACTION DE LA CLOMÉTACINE

Président : Monsieur Paul PIALOUX, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547103_0025

A ma mère,

A mon père,

Je vous dois tout.

En hommage à votre affection et
votre dévouement,

ma reconnaissance et mon respect.



A mon frère ELIE

A ma belle soeur RUTH

Leur courage est exemplaire
qu'ils trouvent ici l'expression
de mon admiration et de mon
affection.

A mes frères et soeurs

Avec toute ma tendresse.

A mes grands-parents

A ma famille

A mes amis

Avec toute mon affection.

A Monsieur le Docteur Jerry SULTAN

En témoignage de notre collaboration
et de notre amitié.

A Monsieur le Professeur P. PIALOUX

Professeur de la Chaire de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie.

Qui nous fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En témoignage de notre profond
respect.

A Monsieur le Docteur R. CHALANSET

Directeur d'enseignement clinique à la Faculté de Médecine
de PARIS LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS.

Chef de Service O.R.L. au Centre Hospitalier d'Argenteuil.

qui nous a fait l'honneur d'être
notre juge

qui nous a guidé en permanence
dans la réalisation de cette thèse

Nous lui exprimons notre reconnaissance
et notre respect.

A Monsieur le Docteur P. LERAULT

Chargé d'Enseignement clinique à la Faculté de Médecine
de PARIS LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS.

O.R.L. Assistant au Centre Hospitalier d'Argenteuil.

dont l'aide nous a été précieuse
et constante.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre profonde gratitude et
l'expression de nos remerciements
les plus sincères.

A Monsieur le Docteur H. MOULONGUET

O.R.L. des Hopitaux de Paris.

qui m'a fait connaitre et aimer
l'oto-rhino-laryngologie.

En témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A nos Maitres :

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Professeur DE SEZE

Monsieur le Docteur HOUDART

Monsieur le Docteur CALVET

Nous leur manifestons notre respectueu
et profonde reconnaissance pour leur
enseignement et leur conseils.

A Madame le Docteur B. GABORIT

Médecin des Laboratoires CASSENNE

A Monsieur PREVOT

Directeur Régional des Laboratoires CASSENNE

A Monsieur ROLLET

Délégué Médical des Laboratoires CASSENNE

Nos remerciements pour les
moyens qu'ils ont mis à notre
disposition.

P L A N

INTRODUCTION

I - DONNEES HISTORIQUES ET ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR

- I) Histoire de la douleur
- 2) Bases anatomiques et physiologiques de la douleur
- 3) Conclusion

II - LA CLOMETACINE

- I) Pharmacologie
- 2) Toxicologie-teratologie
- 3) Metabolisme

III - ETUDE DES OBSERVATIONS

- I) Conditions de l'étude clinique
- 2) modalités du traitement
- 3) observations cliniques
- 4) résultats : efficacité - tolérance
- 5) analyse des résultats

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La douleur est un symptôme très souvent rencontré en pratique médicale et qui fait l'objet de nombreuses recherches. Cependant, il reste dans son étiologie et dans l'interprétation de sa pathogénie bien des incertitudes, génératrices d'un certain nombre de lacunes dans sa thérapeutique.

La fréquence d'une interaction fonctionnelle où la psychosomatique joue un rôle déterminant n'est pas pour simplifier le problème.

La variété des manifestations cliniques, et la difficulté de les rattacher à une cause précise amènent très souvent les patients à errer d'un spécialiste à l'autre, neurologue, ophtalmologiste, stomatologiste, oto-rhino-laryngologiste, sans grand bénéfice parfois. Il est souvent difficile devant une douleur, d'en épuiser toutes les ressources séméiologiques.

Dans un grand nombre de cas, l'examen clinique n'apporte pas beaucoup de renseignements, d'autant moins que la souffrance rend les investigations nécessaires pénibles à supporter. La recherche et le traitement d'une cause précise représentent les préalables les plus susceptibles d'apporter au malade un soulagement rapide et définitif.

La naissance d'un nouvel antalgique n'est jamais à dédaigner car tous ne peuvent être utilisés chez n'importe quel malade (contre-indications), leurs effets s'épuisent à long terme, d'où l'intérêt d'en changer, l'action d'un antalgique varie selon la réceptivité du sujet et l'existence d'une gamme étendue facilite la tâche du praticien.

Nous nous proposons d'étudier les effets d'un nouveau corps antalgique, la CLOMETACINE* dans le domaine de l'oto-rhino-laryngologie.

Nous développerons successivement :

- I) - Les données historiques et anatomo-physiologiques de la douleur.
- 2) - Les caractères généraux, et les indications de la Clométacine
- 3) - Son action possible dans le domaine oto-rhino-laryngologiste.

* Produit commercialisé en France par les LABORATOIRES CASSENNE sous le nom de DUPERAN

P R E M I E R E P A R T I E

DONNEES HISTORIQUES ET ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES
DE LA DOULEUR

I - / HISTOIRE DE LA DOULEUR /

A - LES CONCEPTIONS ANTIQUES DE LA DOULEUR -

La douleur a été longtemps considérée par les Anciens comme une force mise à la disposition des Dieux pour soumettre l'homme à leurs propres desseins. De tout temps, la douleur a frappé l'imagination humaine et donné lieu à de nombreuses explications. Dès la Genèse, la notion de la douleur apparaît comme une malédiction divine et toute une philosophie s'est édifiée autour d'elle : douleur-châtiment et douleur-expiation. Certaines conceptions métaphysiques et religieuses conservent cette notion de la représentation de la douleur et y voient un phénomène expiatoire et rédempteur.

Avec les philosophes grecs, la douleur a échappé à l'influence divine et a pris progressivement place parmi les phénomènes naturels que peut éprouver le corps humain dans le monde des sensations.

En l'absence de toute connaissance d'anatomie et de physiologie humaines, une des plus vieilles croyances attribue la maladie et la douleur à deux causes principales : soit l'introduction d'objets ou d'esprits dans le corps, soit la perte anormale de "substances vitales". La pensée humaine, reliant ainsi étroitement la douleur à l'introduction d'éléments étrangers, l'associe implicitement à la notion de sensation. Aussi les anciens Grecs furent-ils très intéressés par la nature des données sensorielles, génératrices de la vérité sensitive, de l'idéation et du processus du raisonnement.

Le disciple de PYTHAGORE, (Ve siècle avant J.C.) ALCMEON, considère la sensation comme une invasion d'éléments externes à l'intérieur des canaux sensoriels, véhiculés vers le "sensorium cérébral". Puis fut proposée une théorie de la sensation représentée comme un changement quantitatif de l'individu résultant du "contraste des opposés" que prôna ANAXAGORAS. A toute sensation est associée la douleur : plus le sujet est dissemblable ou "contraire" de l'objet perçu, plus intense est la sensation douloureuse.

Par la suite, on arriva à la notion que les éléments de la terre, de l'air, du feu et de l'eau sont composés d'atomes. Il n'y a donc pas de naissance ni de mort, mais des changements de l'état de cohésion des atomes dont le nombre total reste constant dans l'univers, ce qui représente une des premières hypothèses de la conservation de la matière.

Il n'existe pour DEMOCRITE que trois possibilités de différences réelles dans l'environnement atomique du corps : 1°) la forme des atomes, 2°) l'arrangement des atomes et 3°) leur position dans l'espace.

La sensation consiste essentiellement dans les contacts entre les images des objets extérieurs et les petits atomes de l'âme. Ainsi, la douleur, pour DEMOCRITE, conserve sa nature originelle : objet d'intrusion dont l'angularité aigüe et irrégulière excite le corps en envahissant ses vaisseaux. DEMOCRITE n'ignore pas l'autre aspect de la sensation, la sensibilité du sujet. L'âge, l'affectivité, le jugement, tout modifie la stabilité de ces atomes fins et ronds de l'âme dont le mouvement est essentiel pour l'expérience sensorielle.

Du fait de l'ignorance de l'anatomie, la physiologie de PLATON est en grande partie construite sur les idées antérieures d'ALCMEON, de DEMOCRITE et d'HIPPOCRATE. PLATON conçoit des sens humains créés pour correspondre à l'intrusion des quatre différents éléments de l'environnement. C'est l'intrusion violente ou "l'affection" de tels éléments qui lui servent plus tard à définir la nature de la douleur perçue par l'âme liée au corps.

Pour Platon, le phénomène douloureux peut provenir non seulement de la stimulation périphérique, c'est à dire de la sensation, mais aussi de l'émotion. Connaissant le cerveau et la moelle épinière, il ignorait cependant l'existence d'un système nerveux central. Il suffit de se rapporter à son explication de la création de la "moelle" du corps. La divinité aurait créé à partir des éléments, en les mélangeant selon certaines proportions, la "moelle" réalisant ainsi un "réservoir de semence universelle". Toute espèce mortelle et toute créature reçoivent une certaine quantité de cette "moelle", qui s'entoure de parties plus ou moins solides comme les os. La moelle du canal spinal est classée avec celle des autres os longs, l'une étant la "moelle" spinale, l'autre la "moelle" osseuse. La "moelle" spinale intéresse particulièrement PLATON. Si la "moelle" est le "réservoir de semence universelle" des mortels, il est nécessaire qu'elle puisse se diriger vers les organes génitaux de la procréation. La route la plus naturelle est donc représentée par les tubes qui proviennent de la région inférieure de la moelle épinière. C'est cette "moelle" qui après un trajet complexe, partant de la tête, passant par le cou, les poumons, les reins, la vessie et comprimée par une pression aérienne, constitue le sperme. En réalité, il s'agit non pas des nerfs mais des canaux déférents, mais cette conception restera longtemps admise.

ARISTOTE a fourni un support organique en situant son lieu d'élaboration au niveau du "sensorium commune", lui même localisé dans le coeur, qui était considéré jusqu'à la découverte du système nerveux par HEROPHILE, comme le centre des sensations.

Pour ARISTOTE et PLATON, la sensation présente un intérêt primordial. Les sensibilités tactiles et douloureuses représentent la source de tous les niveaux de connaissance.

Comme les anciens Hindous, ARISTOTE attache une importance sensorielle majeure, au coeur et aux vaisseaux sanguins, et non au cerveau. Il ignore complètement le système nerveux central et le cerveau lui-même n'est qu'une éponge comme le pensera ultérieurement GALIEN.

En dépit des opinions philosophiques antérieures, ARISTOTE refuse au cerveau toute participation dans la sensation, l'émotion et l'intelligence. Toutes ces fonctions sont localisées dans le coeur, organe noble, situé au centre de l'organisme, le lien géométrique de tous les pouvoirs constituant le principe vital de l'âme.

En résumé, pour ARISTOTE, la physiologie de la douleur consiste davantage dans une étude de la sensibilité des animaux et de leurs organes, que dans celle des modalités de la stimulation.

ARISTOTE admet le passage graduel de la plante à l'homme et déclare que l'embryon humain ne ressent pas la douleur, car à cette phase il vit d'une vie de plante.

ARISTOTE présente le dernier essai d'une conception cardiovasculaire de la douleur et marque en quelque sorte la fin de plusieurs millénaires de pensée physiologique avant la découverte du système nerveux central.

B - LA DECOUVERTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL COMME LIEU DE LA SENSATION ET DE LA DOULEUR.

Le retard mis à la découverte du système nerveux central est dû en grande partie à l'influence d'ARISTOTE, bien que sa théorie sur la physiologie de la sensation ait été considérée comme indéfendable de son temps, et même peu après sa mort.

Il va s'écouler près de deux mille ans avant la naissance exacte et le rôle de la physiologie sensorielle du système nerveux central. THEOPHRASTE, fut le premier à penser que le centre des sensations se trouve dans la tête entre les sourcils.

L'idée de cerveau "éponge", va peu à peu être abandonnée et l'étude du système nerveux central contribue à mettre en évidence de nombreuses découvertes. HEROPHILE décrit le quatrième ventricule, observe aussi les trajets des nerfs rachidiens et crâniens et les reconnaît comme les instruments de la sensation et du mouvement.

Bien que confondant encore nerfs et tendons, HEROPHILE situe dans le système nerveux central le centre des fonctions motrices et sensorielles.

La notion de système nerveux central semble avoir été totalement ignorée du monde romain et il faudra attendre GALIEN (130-201) après Jésus Christ), retrouvant les travaux antérieurs d'ALEXANDRIE, quatre cents ans plus tard, pour qu'elle réapparaisse

C'est à lui que nous devons le rétablissement de l'importance physiologique du système nerveux central. Il critique avec ironie la notion de cerveau "éponge inerte", mais par excès il relègue le coeur dans le groupe des organes respiratoires. C'est une pompe qui élimine les impuretés à travers les poumons et qui distribue l'esprit vital.

Les connaissances anatomiques de GALIEN sont considérables. Il décrit sept paires de nerfs crâniens, la fourniture neuro-vasculaire de chaque organe et l'innervation thoraco-abdominale.

Il ajoute aux fonctions nerveuses un troisième aspect : outre le mouvement et la sensation, il admet une fonction nociceptive permettant à l'organisme de reconnaître la lésion ou la blessure. GALIEN consacre de nombreuses recherches à la douleur comme moyen de diagnostic et déclare que celle-ci peut provenir non seulement d'une agression externe, mais aussi d'une affection interne. Le déséquilibre humoral ou dyscrasie peut-être une source de douleur, indépendante de toute agression externe.

Pour résumer cette doctrine, on peut conclure que la stimulation sensorielle résulte d'une impression imposée au pneuma-psychique (ou esprits animaux) qui remplit les tubes des nerfs périphériques mous. Ainsi la sensibilité sensorielle est liée à la quantité de souffle psychique qui dépend du calibre du nerf. Donc les nerfs les plus petits et les plus fins (c'est à dire ceux qui vont vers le coeur et le foie) assument le niveau le plus bas de sensibilité à peine supérieur à celui des plantes.

Pour le mouvement et la sensation, GALIEN substitue aux anciens tubes vasculaires allant vers le coeur, un système de nerfs tubulaires vers le cerveau.

Sur le problème de la douleur, symptôme pathologique, il postule deux variétés principales : la douleur due à une solution de continuité tissulaire et celle résultant d'altération soudaine de la distribution des humeurs. GALIEN insiste beaucoup sur les étroites liaisons entre l'âme et les états physiologiques somatiques, comme dans les intoxications par les drogues ou l'alcool ce qui l'amène à ne pas considérer l'âme comme immortel. C'est sans doute d'ailleurs cette dernière conclusion qui explique le silence dans lequel furent tenus pendant plus de mille ans tous les travaux de GALIEN, surtout sous l'influence du christianisme et le Scolastique aristotélicienne du Moyen-Age.

En dépit des nouvelles connaissances anatomiques acquises au cours des XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècles, la physiologie du système nerveux de GALIEN reste immuable et ce n'est qu'à partir de la découverte fondamentale de BELL et MAGENDIE, sur la fonction sensorielle, des racines médullaires postérieures que pourront progresser des conceptions plus adéquates. En fait l'ère physiologique de la douleur s'est ouverte avec la découverte fondamentale faite au XIX^{ème} siècle par Charles BELL, sur le rôle effectif des racines antérieures et postérieures de la moëlle dans la transmission nerveuse.

II - / BASES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR /

La sensibilité de notre corps repose sur l'activation de terminaisons nerveuses réparties au sein des téguments et aussi dans la plupart des structures profondes, muscles, vaisseaux, viscères. En tant que récepteurs, ces terminaisons sont capables de transformer une stimulation mécanique, électrique, thermique, chimique, en un message afférent. Les informations ainsi transmises ont pour l'organisme une signification différente : soit la fonction d'alarme, d'éveil ou de protection, de la sensibilité corporelle qui concourt à maintenir l'homéostasie et à défendre l'intégrité physique de l'individu, soit de fournir à l'organisme le moyen d'agir sur le monde extérieur.

Nous allons suivre le message depuis sa naissance à la périphérie, jusqu'à sa traduction douloureuse en examinant le fonctionnement du support anatomique.

A - LES RECEPTEURS

Les récepteurs de la douleur sont les terminaisons libres. En général pour les différents types de sensibilité, il existe entre le stimulus externe et l'extrémité de la fibre, une formation interposée dont on a décrit de nombreux types : récepteurs de GOLGI, de KRAUSE etc... Ces terminaisons libres sont très nombreuses, très ramifiées, provenant de fibres différentes; on en compte 100 à 200 par cm³ au niveau de la peau. Elles sont reliées soit à des fibres amyéliniques, soit à des fibres myélinisées de petit calibre. Comme preuve du rôle de ces terminaisons libres, nous pouvons observer que : la membrane TYMPANIQUE, la cornée, la pulpe dentaire, toutes trois très sensibles à la douleur, ne possèdent que des terminaisons libres comme récepteurs. Ainsi cette théorie habituellement admise qui situe l'origine de l'influx nociceptif au niveau de ces terminaisons libres n'a jamais reçu de preuves irréfutables, mais bon nombre d'arguments indirects la soutiennent.

B - LES FIBRES DU PREMIER NEURONE

Deux catégories de fibres correspondent à ces récepteurs; selon la classification de GASSER et ERLANGER, la première catégorie est constituée par des fibres A-Delta, c'est-à-dire, des fibres myélinisées de petit calibre (3 à 4) μ de diamètre, et de vitesse de conduction de 2 à 6 mètres par seconde), la deuxième catégorie est faite de fibres C, amyéliniques, de diamètre encore plus faible (0,5 à 2 μ , à vitesse de 0,6 à 2 mètres par seconde). De nombreuses preuves expérimentales ont permis d'établir les rôles respectifs de ces deux fibres nerveuses. Sur le plan purement physiologique, on sait que la section des fibres de petit calibre à leur entrée dans la moëlle empêche tout réflexe nociceptif par stimulation de la racine postérieure en amont. Des précisions très importantes ont été apportées par les recherches électrophysiologiques d'ADRIAN (1931) et de ZOTTERMAN (1933). On a pu ainsi mettre en évidence une corrélation temporelle nette chez l'homme entre l'apparition de la douleur et la stimulation des fibres A-Delta. Des travaux de COLLINS (1964), ont confirmé également la corrélation électro-fonctionnelle entre les fibres A-Delta et la douleur.

Après leur pénétration dans la moëlle épinière, les fibres A-Delta et C se divisent en rameaux ascendants et descendants,

s'étendant sur deux ou trois segments médullaires. Elles forment ainsi des tractus dorso-latéral de LISSAUER, qui lui-même émet au cours de son trajet de très nombreuses fibres collatérales, s'articulant avec le deuxième neurone au niveau des cornes postérieures. La structure intime de la substance grise des cornes postérieures est très complexe. Selon PEARSON (1952) deux groupes cellulaires, les cellules péri-cornuales périphériques, et les cellules du nucléus proprius, plus profondes, assurent les liaisons entre le premier et le deuxième neurone sensitif, ainsi que par des inter-neurones de la substance gélatineuse de Rolando.

REXED (1952) a précisé la cyto-architectomie de la corne postérieure, beaucoup plus complexe que ne laissaient entrevoir les travaux précédents.

Elle comporte neuf couches nerveuses, dont les cinq premières sont intéressées par la liaison des influx afférents et du faisceau spino-thalamique. C'est sur la couche I, qui correspond à la substance gélatineuse de Rolando, qu'aboutissent les afférences à la sensibilité, les fibres de faible calibre y arrivant directement. L'articulation avec le deuxième neurone se fait sur les gros neurones des couches III et IV (nucléus proprius) ou par l'intermédiaire des petits neurones de la couche II. Les couches III et IV réunissent ainsi tous les neurones dont les axones vont former le faisceau spino-thalamique.

WALL a montré par ailleurs le contrôle exercé par la couche II sur l'entrée des influx ; enfin les couches IV et V sont riches en fibres descendantes de provenance supérieure.

Ainsi donc si la transmission de la douleur est loin d'être totalement connue, on possède déjà des notions assez précises sur les possibilités de modulation du message douloureux.

c 4 . LE DEUXIEME NEURONE SPINO-THALAMIQUE.

En quittant la corne postérieure de la moëlle, les voies postérieures de la sensibilité douloureuse gagnent la région antéro-latérale du côté opposé et forment le faisceau en croissant de DEJERINE. Au cours de leur croisement, à la commissure grise, leur direction supéro-transversale les amène à un niveau supérieur à celui de leur entrée et dans le cordon latéral, elles se disposent somatotopiquement en bulbe d'oignon, les fibres les plus externes provenant des régions les plus basses. Les fibres de la sensibilité douloureuse, à l'intérieur du faisceau spino-thalamique, sont alors placées entre celles de la sensibilité thermique et celles de la sensibilité tactile protopathique.

En réalité les recherches contemporaines ont un peu modifié ce tableau classique des voies médullaires de la sensibilité douloureuse. Tout d'abord ce faisceau spino-thalamique n'a pas l'unité antérieurement admise et se trouve formé de deux contingents : l'un ancien, ou contingent paléo-spino-thalamique, existant chez tous les vertébrés, est constitué de fibres de faible diamètre, et le plus récent, le contingent néo-spino-thalamique, apparaissant chez les singes et les primates, constitué de fibres de calibre plus élevé.

On a pu analyser électrophysiologiquement l'activité du faisceau spino-thalamique soumis à des excitations périphériques en fonction de ses constituants. Il existe une somatotopie assez précise au niveau des fibres myélinisées médullaires A-Delta. On constate aucune somatotopie au niveau des fibres amyéliniques C.

Chez tous les mammifères sous-primates, il existe une projection bi-latérale des voies médullaires de la douleur. Chez l'homme cette bi-latéralité semble être conservée mais seulement dans certaines circonstances et en neurologie classique, on peut admettre que ces voies sont fonctionnellement unilatérales. Les expériences neuro-chirurgicales montrent que ce problème de la douleur au niveau médullaire n'est pas résolu et qu'il continue à présenter encore beaucoup d'obscurité. Le devenir des fibres spino-thalamiques à leur entrée dans le bulbe varie selon qu'elles appartiennent au faisceau néo-spino-thalamique ou au paléo-spino-thalamique. Le faisceau néo-spino-thalamique s'individualise très nettement, ne donne pratiquement pas de collatérales aux formations voisines et son trajet reste très solidaire de celui du lemniscus médian. Son volume est faible par rapport à l'ensemble du faisceau spino-thalamique et tous ces caractères en font un faisceau lemniscal " en miniature", comme le définit très justement MAMO (1968).

Le faisceau paléo-spino-thalamique est très différent : il est massif, la plupart de ses fibres vont aux différentes formations du tronc cérébral, et surtout à la formation réticulaire. La multiplicité de ses relais synaptiques est attestée par les variations de la vitesse des influx qui le parcourent qui, de 1,5 m/sec. dans la moëlle, tombe à 0,13 m/sec. dans le tronc cérébral (COLLINS & COLL. 1966). Le point d'impact essentiel est représenté par le noyau giganto-cellulaire de la formation réticulaire bulbaire, véritable "centrum sensorium" de toute la sensibilité, constamment présent dans toute la série des vertébrés. D'ailleurs, là encore ces impacts sont multiples et tous les noyaux du tronc cérébral constituent des cibles pour les influx empruntant le faisceau paléo-spino-thalamique.

Au niveau réticulaire, l'apport paléo-spino thalamique représente un double phénomène. Les influx nociceptifs jouent un rôle dynamogénique non spécifique et contribuent aux réactions d'éveil et de vigilance, et cette activation prolonge les effets éventuels consécutifs à la nociception dans l'ensemble du système nerveux central. Ils contribuent en outre à la réalisation de toutes les régulations végétatives et humorales qui interviennent dans les réactions homéostatiques post-algiques. Une deuxième fonction plus spécifique est assurée par ces influx qui, après les relais divers poursuivent leur trajet vers les structures diencéphalo-corticales, certains même allant directement vers le diencéphale sans relais réticulaire. Il existerait une voie "courte" de la douleur spino-réticulo-spinale. Les connexions avec les efférences vers le bas se feraient au niveau même des structures réticulaires, ce qui expliquerait les réactions nociceptives de défense que présente encore un animal privé de ses structures nerveuses supérieures, ainsi que certaines réponses de type réflexe complexe, telles que le sursaut et la fuite.

D - LE TROISIEME NEURONE THALAMO-CORTICAL

Relais fondamental de toute sensibilité et aussi de toute douleur, le thalamus ne peut-être envisagé qu'en fonction des catégories de fibres qui l'atteignent. Le faisceau néo-spino-thalamique se diviserait en deux contingents : le principal se projetant sur le noyau ventro-postéro-latéral (V.P.L.) et l'accessoire, de découverte récente (POGGIO et MOUNTCASTLE - 1960), qui ferait relais au niveau des noyaux postérieurs. Les fibres du faisceau paléo-spino-thalamique font relais dans le système thalamique diffus, dont on connaît maintenant l'individualité fonctionnelle à la suite des travaux de DEMSEY et MORISON (1941). Cette formation thalamique non spécifique comprend les noyaux de la ligne médiane et les noyaux intra-laminaires, participant aux fonctions fondamentales des structures réticulaires centrales.

Pour le moment, il n'est pas possible de parler d'une véritable voie de la douleur dans les relais non spécifiques du thalamus mais plutôt d'un nouveau système de convergence et d'activation.

Il est évident que les stimulations douloureuses, comme toutes les informations de l'organisme, interviennent au niveau des structures hypothalamiques. C'est dans cette région que ce font les diverses intégrations conduisant aux réactions végétatives, humorales et endocriniennes et que prend naissance la grande majorité des réactions neuro-végétatives de la douleur. Il est nécessaire de souligner, le rôle majeur des structure hypothalamiques dans la régularisation du comportement douloureux, en particulier pour leur étroite collaboration avec les différents mécanismes de l'émotion et des diverses réactions agressives.

LE RHINENCEPHALE participe également à cette intégration générale de l'information douloureuse. A ce niveau, il s'agit de mécanismes régulateurs comportementaux et d'un système de régulation de la vigilance affective. L'amygdale, l'hippocampe, l'ensemble de la circonvolution limbique de BROCA, et en particulier le GYRUS Cingulaire, sont les structures les plus directement en cause. Elles participent essentiellement à la prise de conscience du phénomène douloureux et à son intégration dans la vie affective et globale de l'individu.

La participation du cortex cérébral ne semble pas absolument indispensable à la perception élémentaire de la douleur. Toutefois, il semble bien que toute la richesse expérientielle de la douleur chez l'homme dépende du fonctionnement du néo-cortex-cérébral, qui assure une prise de conscience discriminative. Comme pour tous les modes de sensibilité corticales, la douleur se projette à la fois sur des aires relativement spécifiques et sur des aires d'association. Les aires spécifiques sont représentées par l'aire somesthésique I (SI), l'aire somesthésique II (S II) et vraisemblablement l'aire orbitaire. Par contre, il semble que les aires associatives reçoivent assez uniformément les informations douloureuses. Ces projections se font essentiellement dans les régions frontales du cortex, et on connaît maintenant les inter-connexions des régions corticales antérieures avec les noyaux dorso-médians thalamiques. Il semble toutefois que ce type de projection ne représente que le phénomène intégratif final de la réaction globale de l'organisme, traduite par la douleur.

Les succès de la psycho-chirurgie frontale ont souligné le rôle de la participation émotionnelle, et affective dans l'intégration consciente de la douleur.

III - CONCLUSION

La multiplicité des essais de définition de la douleur souligne la grande difficulté de préciser ce phénomène. Sous son aspect classique, la douleur physique peut-être définie comme une sensation pénible résultant d'une stimulation trop intense en provenance de n'importe quelle partie du corps.

Dans cette première partie, nous avons tenté de replacer la douleur dans un contexte à la fois historique et biologique, pour permettre une meilleure interprétation de sa nature, de sa signification et de son rôle. L'évolution des idées philosophiques et scientifiques sur la douleur montre l'intérêt majeur que lui ont toujours accordé les hommes de tous les temps.

Deux notions méritent d'être soulignées :

I - L'importance de la réactivité des différents niveaux de vigilance permet à la fois de comprendre les variations individuelles des réactions à la douleur (dont on sait qu'elles dépendent de la fatigue, de l'attention, etc...), et des variations pathologiques souvent rencontrées, en clinique, devant les phénomènes douloureux (syndrome thalamique, mélancolie, schizophrénie).

II - L'intervention de plusieurs niveaux structuraux, différents à la fois dans leurs modalités réactionnelles et souvent même dans leurs sensibilités biochimiques, permet d'entrevoir de grandes possibilités d'intervention psychopharmacologique.

- Dans les expériences du "Vécu Douloureux", on est amené à envisager l'intégration de la douleur dans le "moi" physique et psychique et sa participation directe dans le remodelage incessant du schéma corporel. On passe ainsi tout naturellement de l'aspect périphérique et parcellaire de la douleur, au caractère unitaire de la souffrance, inhérent à la personnalité de l'homme douloureux.

Enfin, il convient d'envisager la douleur comme une régression : c'est une sensation qui, à un certain degré, envahit tout, dégrade l'homme qui devient incapable de juger, d'agir, d'être efficace et à ce titre nous devons toujours lutter contre la douleur et chercher à soulager ceux qui souffrent.

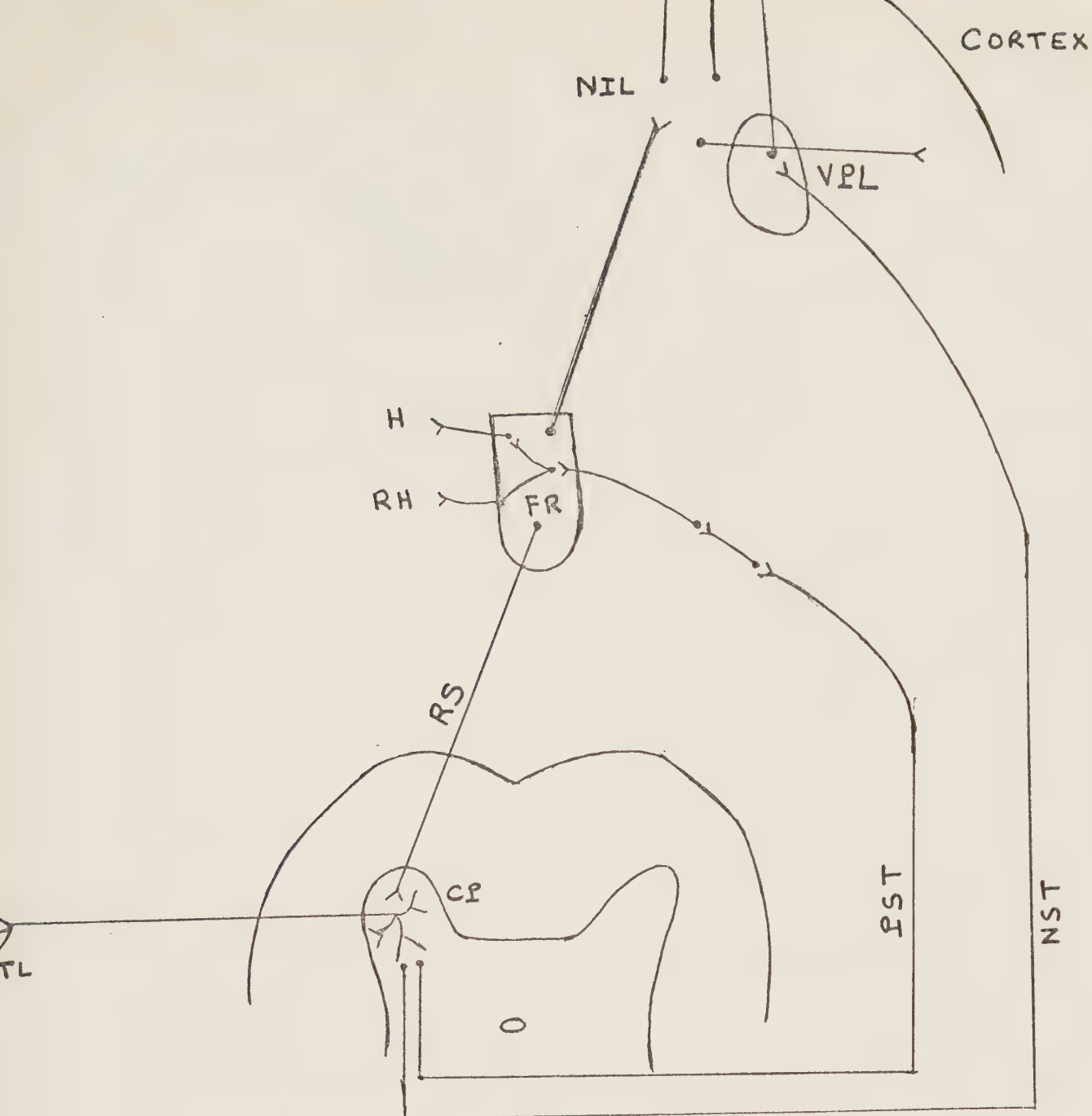
- Au terme de cette étude sur les bases anatomiques et physiologiques de la douleur, nous pouvons mettre en évidence les points suivants :

I° - Nous portons deux contingents de fibres de la douleur ; un contingent archaïque envahissant, le paléo-spino-thalamique, et un contingent discriminatif, le néo-spino-thalamique.

2° - La douleur est une sensation essentiellement subjective et seul le patient qui la ressent peut l'apprécier.

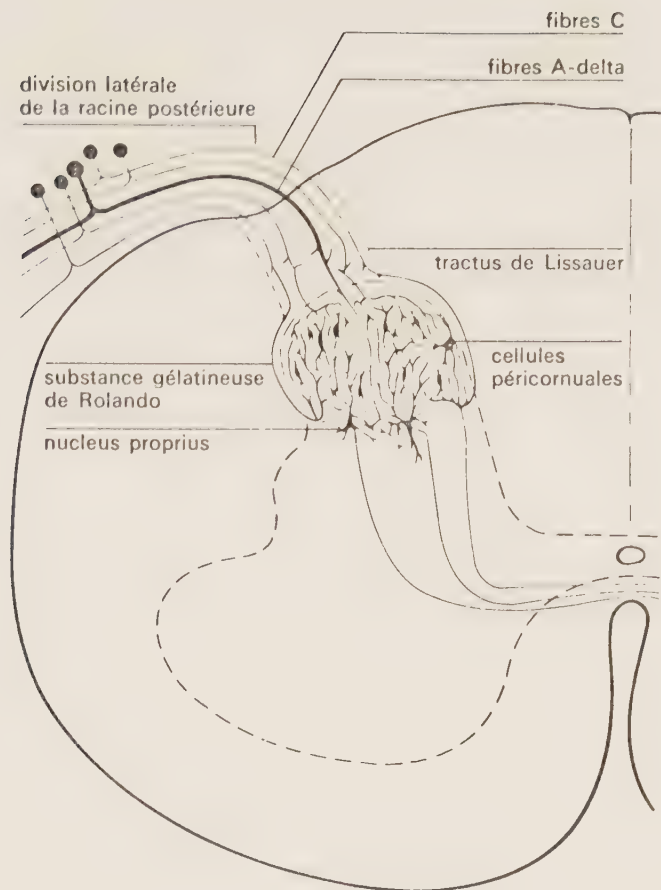
3° - De l'étude anatomo-physiologique de la douleur découlent les méthodes de traitement.

Le schéma de l'innervation sensitive des téguments de la face, des muqueuses de la tête et du cou est particulièrement utile à l'oto-rhino-laryngologiste et devant toute douleur il est indispensable de commencer par préciser les voies nerveuses de la sensibilité et les régions sensibles. C'est dans cette optique qu'on pourra essayer à chaque fois de déterminer les causes capables d'atteindre ces zones sensibles ainsi que le mécanisme mis en jeu.



REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES VOIES ET CENTRES DE LA DOULEUR.

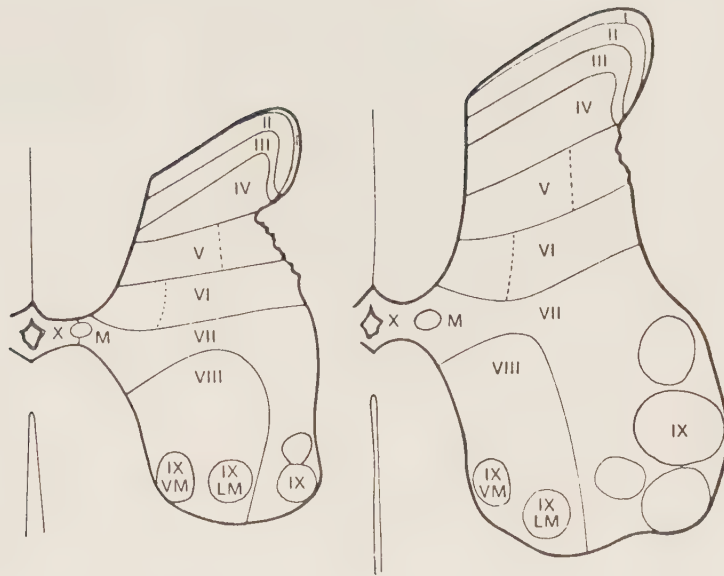
- TL - Terminaisons libres.
- CP - Corne postérieure de la moëlle.
- PST - Faisceau spinothalamique.
- NST - Faisceau néospinothalamique.
- VPL - Noyau ventro postéro latéral du Thalamus.
- NIL - Noyaux intra laminaires.
- RS - Voie réticulo spinale.
- H - Hypothalamus.
- RH - Rhinencéphale.



CONCEPTION DE PEARSON SUR LA DISPOSITION DES ARTICULATIONS

Synaptiques de la corne postérieure. (selon H. MAMO)

Les relais synaptiques se font, soit directement au niveau des cellules peri-cornuales ou du nucleus proprius, soit : indirectement par l'intermédiaire des neurones intercalaires, formant la substance gélatineuse de Rolando.

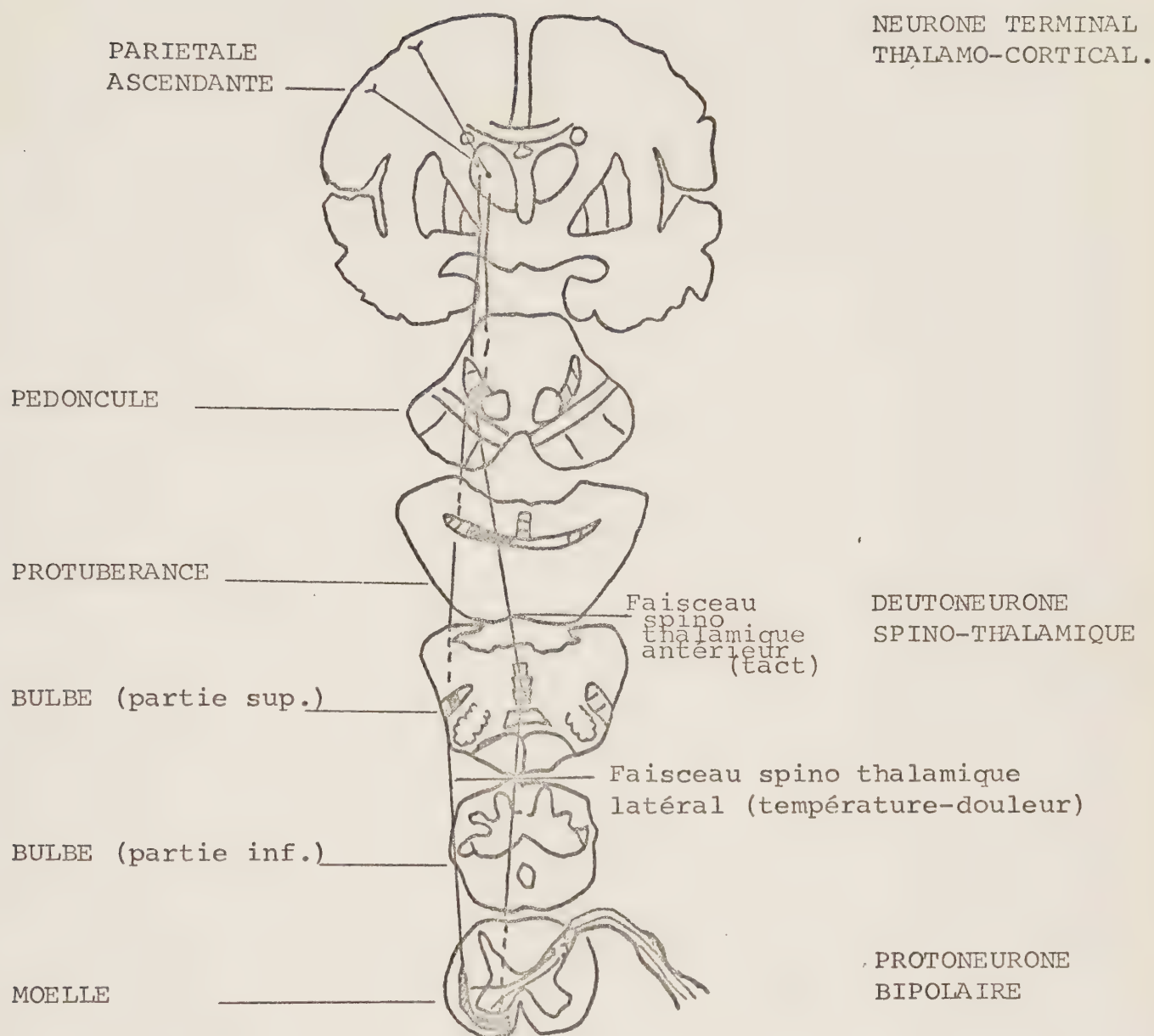


SEGMENTATION DE LA CORNE POSTERIEURE SELON REXED

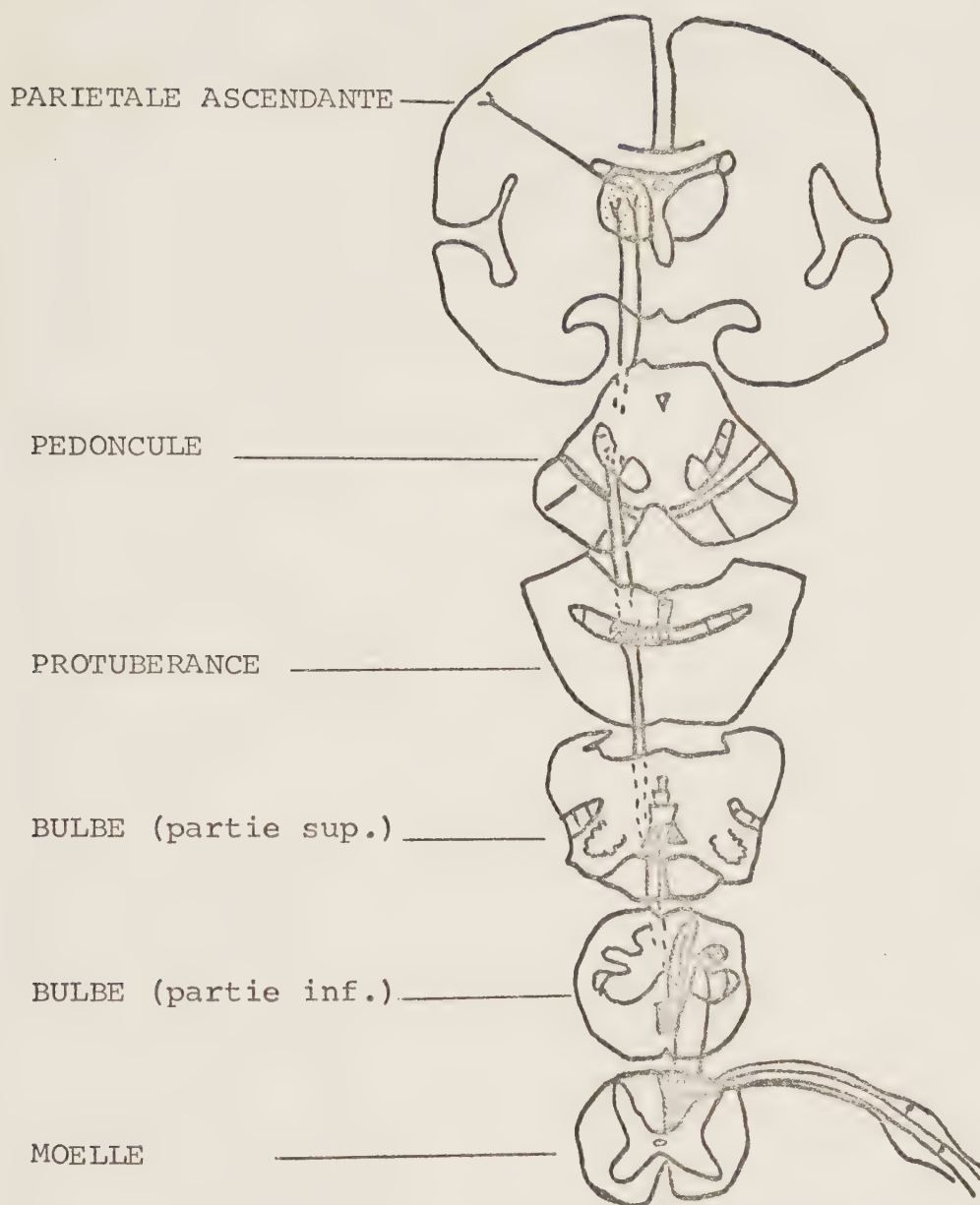
- Couche I : Fibres de toutes tailles et cellules marginales ou péri-cornuales (zone de Waldeyen)
- Couche II : Cellules de très petite taille, très serrées (substance gélatineuse de Rolando)
- Couche III : Densité cellulaire moins grande que la couche II, mais cellules plus grosses et plus variées.
- Couche IV : Cellules de toutes tailles; aspect très hétérogène

Les nucleus proprius de l'ancienne nomenclature, correspond aux couches III et IV.

Les segments représentés sont les cinquième et sixième segments cervicaux du chat.



VOIES EXTEROCEPTIVES - SCHEMA DES FAISCEAUX TRANSPORTANT LA
SENSIBILITE EXTEROCEPTIVE NOCICEPTIVE (d'après A. et J. DELMAS).



NEURONE TERMINAL
THALAMO-CORTICAL

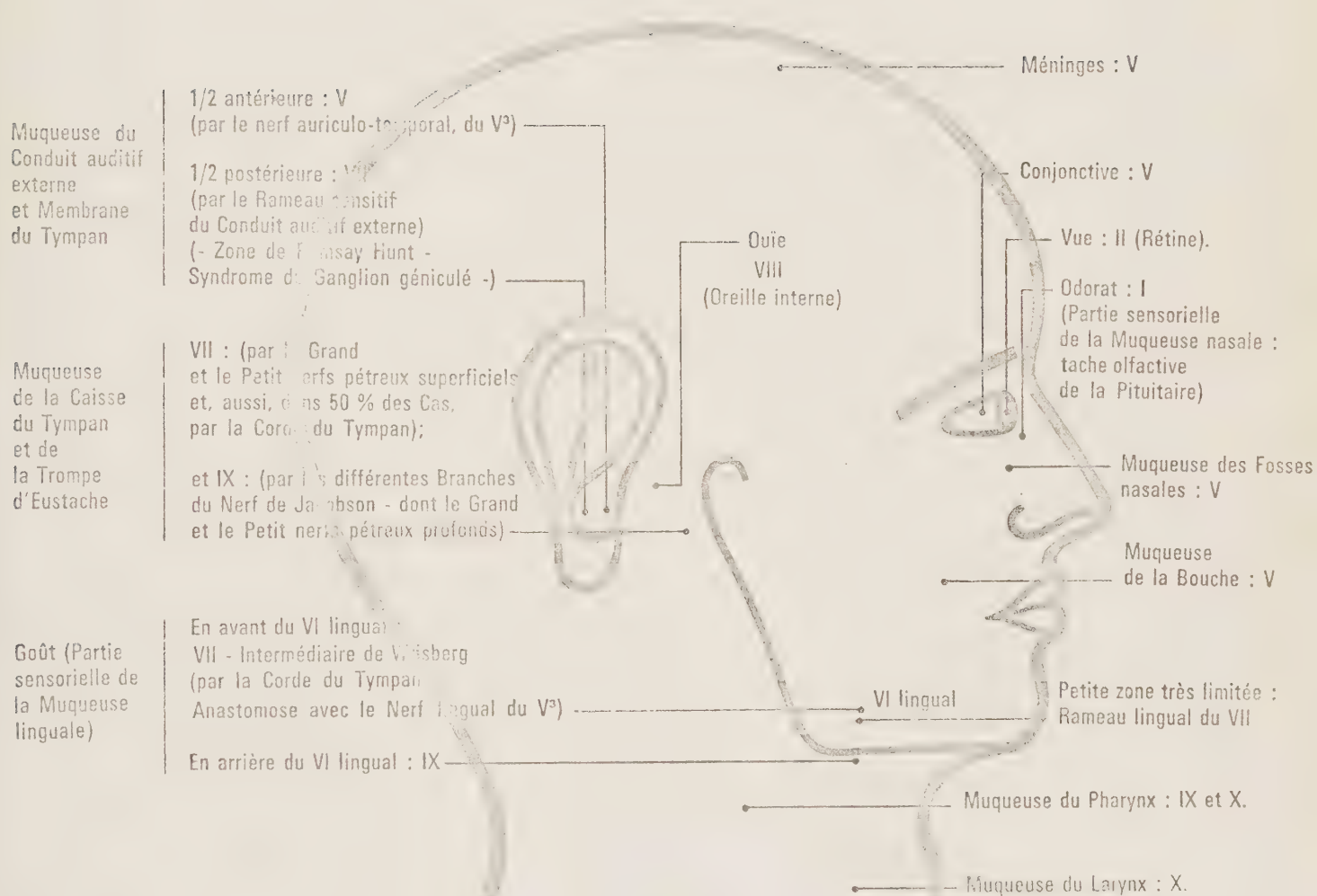
DEUTONEURONE BULBO
THALAMIQUE ou
RUBAN de REIL

PROTONEURONE
BIPOLAIRE

VOIE DE LA SENSIBILITE PROPRIOCEPTIVE CONSCIENTE

(d'après A. et J. DELMAS)

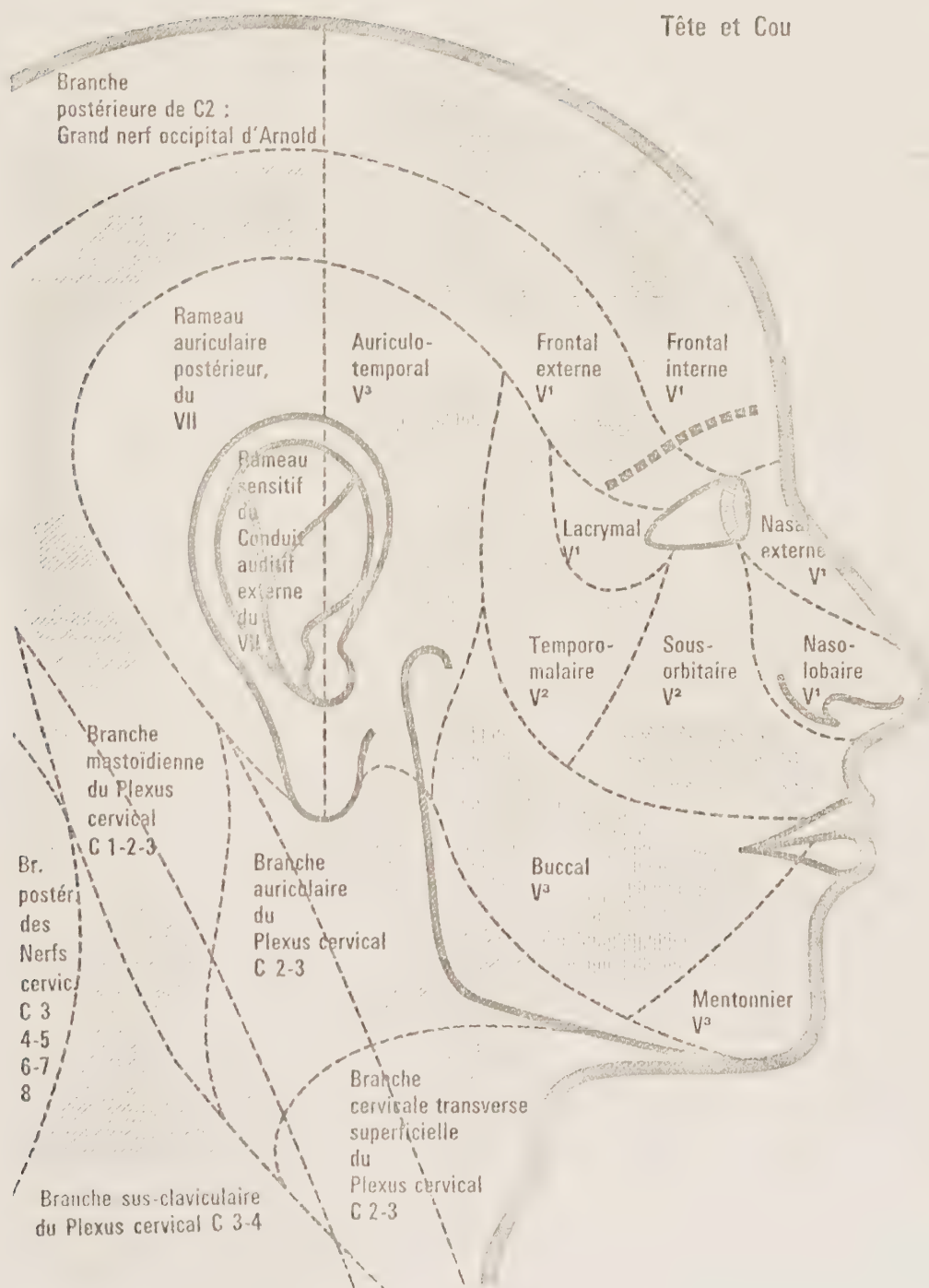
Innervation sensitive des muqueuses de la tête et du cou.



d'après de Ribet

Innervation sensitive des téguments de la face.

Tête et Cou



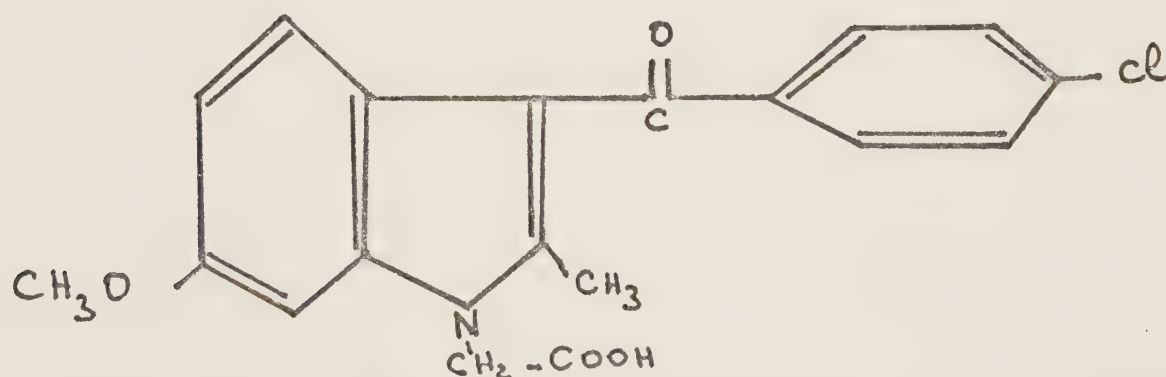
d'après de Ribet

2ème P A R T I E

L A C L O M E T A C I N E

LA CLOMETACINE

La CLOMETACINE est l'acide (2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-méthoxy indolyl I) acétique, de formule :



La formule développée de la CLOMETACINE montre une structure linéaire qui lui confère une bonne fixation sur les récepteurs et par conséquent permet de supputer une activité prolongée.

D'autre part on remarque que le groupement acide CH_2COOH est salifié par N tertiaire ce qui enlève toute agressivité sur la muqueuse gastrique.

La CLOMETACINE est une poudre cristalline blanc-jaunâtre, insoluble dans l'eau, inodore et insipide.

. L'identification du produit se fait par chromatographie ascendante sur plaque de Kiesëlgel.

On extrait le principe actif par un mélange à volumes égales diméthylforniamide et de méthanol.

Cette solution présente un maximum d'absorption à 292 ⁴μ. La lecture se fera comparativement à une gamme étalon préalablement établie.

PHARMACOLOGIE

Au cours des expériences réalisées en pharmacologie, la CLOMETACINE et les différents produits utilisés ont toujours été administrés (sauf indication spéciale) par voie orale; à la sonde oesophagienne sous forme de suspension aqueuse, utilisant comme agent dispersif la gomme arabique à 5 %.

Les différentes études ont porté successivement sur les propriétés suivantes :

- activité analgésique
- activité anti inflammatoire
- activité antipyrétique
- activités secondaires :
 - . effet ulcérigène
 - . effet sur la respiration et la pression artérielle

ACTIVITE ANALGESIQUE

I) - Test à l'acide acétique. Cette épreuve est basée sur l'observation de Koster et coll (Feder. Proceed. 1959 18 P. 412), selon laquelle l'injection intrapéritonéale d'acide acétique provoque, chez la souris, des contorsions et étirements pouvant persister environ six heures.

Les substances à action analgésique atténuent ou suppriment ce syndrome qui peut, de ce fait, être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse.

Des lots de 5 souris reçoivent une injection intrapéritonéale de 0,2 ml par 20 g d'une solution d'acide acétique à 6/1000 additionnée de 10 % de gomme arabique.

Une demi-heure avant l'acide acétique, les produits à essayer sont administrés à la seconde aux animaux mis à jeun la veille au soir.

Immédiatement après l'injection, les étirements et les contorsions sont observés et comptés pour chaque souris pendant une période de 20 minutes.

L'effet analgésique pour chaque lot est exprimé en pourcentage de protection par rapport aux animaux témoins recevant l'acide acétique seul.

On peut constater que dans nos conditions expérimentales l'activité antalgique de la CLOMETACINE, administré par voie orale, est intéressante.

La dose efficace calculée selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon est de 6,5 mg/kg. Une dose de 10 mg/kg offre une protection de 65 % alors que 20 mg/kg diminuent de 76,6 % le nombre des contorsions par rapport aux animaux témoins.

II)- Test à la phényl-benzoquinone. Il s'agit d'une expérience semblable à la précédente, seul l'agent irritant a été changé : les souris reçoivent par voie intrapéritonéale 0,25 ml d'une solution fraîche de phénylbenzoquinone à 2/1000 conservée à l'abri de la lumière et à une température de 38° C.

Une demi-heure avant l'injection intrapéritonéale, les produits à étudier sont administrés aux souris mises à jeun la veille de l'essai et utilisées à raison de 5 sujets par dose, chaque expérience comportant au moins un groupe de 5 souris témoin.

Immédiatement après l'injection irritante, les contorsions sont comptées par tranche de 10 minutes pendant une heure.

Les effets observés sont sensiblement proportionnels aux logarithmes des doses. Ainsi 5 mg/kg sont en mesure de protéger l'animal à 50 % après un temps de 10 minutes, cette action se maintient environ une heure. A 20 mg/kg la protection est de 86 % après 10 minutes et encore de 74 % après une heure. Dans les mêmes conditions, l'Indométacine démarre plus rapidement mais elle ne donne plus que 48 % après 60 minutes.

En conclusion, cette seconde expérience ne fait que renforcer les constatations précédentes et confirme l'action antalgique de la CLOMETACINE.

.../...

III) - Test de la thermoanalgésie. Il s'agit de la recherche du seuil à la douleur provoquée au niveau des coussinets plantaires et son augmentation sous l'influence des substances analgésiques.

Les souris sont placées sur une plaque chauffée à 55 ° C surmontée d'un cylindre destiné à emprisonner l'animal. Nous mesurons le temps d'apparition

- . du lèchement des pattes (sensation douloureuse)
- . du saut ajusté (remontées sur le bord du cylindre, pour échapper à la douleur).

Chez les animaux témoins les chiffres se situent entre 2 et 20 secondes, pour le lèchement, alors que chez les souris traitées par la morphine, il est possible d'atteindre 45 à 60 secondes, selon la dose.

Dans tous les cas, les animaux sont retirés après 45 sec. afin d'éviter les brûlures.

Le jour de l'expérience, tous les sujets sont testés une première fois de manière à éliminer ceux qui se trouvent en dehors des moyennes habituelles.

Les substances à étudier sont administrées par voie orale à la sonde avant l'essai et les souris sont posées sur la plaque 30'-60'- 90' et 120 minutes après.

Les résultats obtenus, montrent que dans ces conditions expérimentales la Clométacine n'exerce aucune activité analgésique. Il en est de même pour le produit de référence.

Le test de la thermoanalgésie qui s'applique plus particulièrement aux produits à activité centrale et principalement aux analgésiques narcotiques est négatif dans le cas de la Clométacine dont l'action ne touche pas le S.N.C.

IV) Test de Randall et Selitto -

analgésie sur tissu enflammé. Cette méthode est basée sur la diminution du seuil à la douleur par l'inflammation et son élévation par les substances analgésiques (Arch. Int. Pharmacodyn. 1957 III p 409).

La réaction inflammatoire est provoquée par l'injection sous l'aponévrose plantaire d'une des pattes postérieures du rat de 0,1 ml d'une suspension de levure de bière à 20 %.

La douleur est déclenchée par une pression mécanique exercée sur la face inférieure de la patte et augmentée graduellement de 20 mm de mercure par seconde à l'aide de l'appareil de Ugo Basile (Apelab). Le seuil douloureux est apprécié par la pression nécessaire et suffisante pour provoquer une réaction caractéristique de retrait de la patte, l'expérimentation ignorant les traitements subis par les animaux.

La sensibilité à la douleur de la patte enflammée augmente graduellement après l'injection de la levure pour atteindre un plateau après 4 heures. A ce moment le seuil douloureux est de l'ordre de 50 à 70 mm de mercure. Il se situe autour de 200 mm Hg pour la patte témoin.

Des rats males ont été utilisés, d'un poids moyen de 250 g, mis à jeun la veille de l'expérience. Deux heures après l'injection de la levure de bière on effectue la première mesure et on administre ensuite par voie orale les produits à tester à des doses croissantes.

Chaque essai comprend une série de 5 rats témoin.

Les mesures suivantes sont pratiquées 30 min, 1 - 2 et 4 heures après l'administration des substances à étudier et l'augmentation du seuil douloureux est notée en fonction du temps et par rapport aux témoins.

L'effet est déjà net une demi-heure après l'administration et atteint son maximum entre la 1ère et la 2ème heure. Il ne s'exerce que sur la patte enflammée : analgésie périphérique ou tissulaire, et non sur la patte normale - non injectée, ce qui différencie le produit des analgésiques centraux qui agissent aussi sur la patte intacte (effet antinociceptif).

Par ailleurs utilisant cette même technique de Randall et Selitto, une étude sur l'activité analgésique de la CLOMETACINE comparativement à des spécialités de référence a été réalisée.

Ces spécialités sont les suivantes : acide mefenamique, acide metiazinique, glafénine et Salgydal.

Les résultats permettent de constater que dans les conditions expérimentales, la CLOMETACINE dosée à 50 et 100 mg/kg, donnent des résultats comparatifs interprétables.

Pour l'Acide mefenamique et l'acide metiazinique des doses ont pu être diminuées jusqu'à 25 mg/kg alors que pour la Glafénine et le Salgydal les doses ont dû être augmentées à 150 mg pour avoir une activité égale.

Les conclusions de cette étude comparative utilisant le test de Randall et Selitto à 100 mg/kg montrent que l'activité analgésique en ordre décroissant est la suivante :
Acide mefenamique, Clometacine, acide metiazinique, glafénine, Salgydal.

D'autre part en calculant les doses efficaces pour 50 % des animaux on obtient les chiffres suivants :

- . Acide méfénamique DE 50 = 49 mg/kg
- . Clométacine DE 50 = 125 mg/kg
- . Acide métiiazinique DE 50 = 150 mg/kg
- . Salgydal DE 50 = 165 mg/kg
- . Glafénine DE50 = 230 mg/kg

ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

Elle a été recherchée en injectant à des rats un agent irritant : la carragénine ou adjuvant de Freund. L'inflammation produite est locale ou générale.

A l'OEDEME PODAL à la CARRAGENINE

Aux doses utilisées en clinique, l'activité anti-inflammatoire de la CLOMETACINE est pratiquement négligeable. Il faut 100 mg/kg de Clométacine pour avoir une protection de 23 % des rats. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'INDOMETHACINE diminue l'inflammation de la patte provoquée par la carragénine à 2 mg/kg.

A L'ADJUVANT DE FREUND

Cet agent irritatif produit des réactions inflammatoires générales qui mettent en jeu des réactions immunitaires et stimulent assez bien une maladie rhumatismale générale. A ce test L'INDOMETHACINE est très efficace. La CLOMETACINE est inactive.

EN CONCLUSION

L'activité anti-inflammatoire de la Clométacine n'a pas d'intérêt en clinique car elle ne se manifesterait qu'à des doses très fortes.

ACTIVITE ANTIPYRETIQUE

Il s'agissait de savoir si la Clométacine, comme de nombreux autres antalgiques avait une efficacité anti-thermique chez le rat; l'hyperthermie étant provoquée par une injection sous cutanée de suspension de levure de bière.

L'effet antipyrétique de la Clométacine ne commence à être manifeste qu'à partir de 200 mg/kg compte tenu des fortes doses qui seraient nécessaire et n'a donc pas d'intérêt en clinique.

EFFETS SECONDAIRES

1) - Activité ulcérigène :

L'étude a été faite chez des rats. L'autopsie de ces rats a été pratiquée 7 heures après ingestion du produit.

Aucune lésion ulcéreuse n'a été retrouvée, sur les estomacs des rats autopsiés, aux doses de 100 et 200 mg/kg de Clométacine.

L'INDOMETHACINE a provoqué 8 ulcères pour une dose de 30 mg/kg et la PHENYLBUTAZONE a provoqué 6 ulcères pour une dose de 100 mg/kg.

2) - Activité secondaire :

Il a encore été recherché l'action de la Clométacine sur la pression artérielle, le coeur et la respiration, et le muscle lisse.

La Clométacine n'a pas d'action sur la pression artérielle n'altère pas le rythme cardiaque et n'augmente pas l'amplitude de la fonction cardio vasculaire et respiratoire.

La Clométacine n'a pas d'activité propre sur la fibre lisse, ni action contractante, ni spasmolytique. Il ne modifie pas les réactions du muscle à l'Histamine et à

.../...

l'acetyl choline.

L'activité diuretique et la tolérance rénale ont également été recherchées. La Clométacine ne modifie pas de façon significative les constantes urinaires, tout en augmentant légèrement la diurèse. La tolérance rénale est satisfaisante.

TOXICOLOGIE - TERATOLOGIE

TOXICITE AIGUE

Elle a été recherchée par voie orale chez la souris et le rat. La DL 50 chez le rat est aux alentours de 4 g/kg et pour la souris 4,100 g/kg.

TOXICITE SUB AIGUE : 3 semaines

Les essais ont été pratiqués sur le rat et le lapin. Il a été administré des doses variant entre 45 mg/kg et 150 mg/kg soit 3 à 10 fois la dose humaine maximale qui est de 15 mg/kg en 24 heures. Les autopsies ont été pratiquées au bout de 3 semaines de traitement. Aucune mortalité imputable au traitement n'a été constatée. Chez les rats traités à la dose de 150 mg/kg, la courbe de poids a montré un léger ralentissement; cette diminution pondérale n'a pas été retrouvée chez les lapins.

Les examens biochimiques pratiqués au niveau de la formule sanguine, du cholestérol, des transaminases, n'ont pas montré de modification significative.

TOXICITE CHRONIQUE : 3 mois

Les doses administrées per os ont été de 60 mg et 200 mg/kg par jour et ceci pendant 3 mois.

Les examens anatomo-pathologiques n'ont montré aucune lésion permettant d'évoquer une toxicité chronique. La encore des examens biochimiques ont été effectués avec dosage des transaminases, de la glycémie, du cholestérol, recherche du glucose chez le rat. Aucune différence interprétable n'a été notée chez les animaux traités et les témoins.

L'étude tératologique a été effectuée chez 50 rattes et 50 lapines qui ont été traitées pendant 7 jours à la période de sensibilité maximum c'est à dire 5 jours après la fécondation lorsque l'ovoimplantation est réalisée et le traitement a été poursuivi jusqu'au 12eme jour. Sur 492 foetus et nouveaux-nés normaux obtenus par les 50 rattes il n'a pas été constaté d'anomalies. Sur 418 foetus et nouveaux-nés normaux obtenus par les 50 lapines il a été observé 2 anomalies importantes :

- une agénésie linguo maxillaire et une fissure palatine

Une autre anomalie a été observée; il s'agissait d'un foetus qui présentait une absence partielle de la voute cranienne. Enfin une anomalie mineure : à savoir une luxation des pattes antérieures.

Ce pourcentage d'anomalies est comparable à celui d'un élevage témoin dont le nombre de foetus anormaux est de 1 à 3 pour 300 foetus normaux.

[illegible]

METABOLISME DE LA CLOMETACINE CHEZ LE CHIEN /

/ METABOLISME DE LA CLOMETACINE CHEZ LE RAT /

Cette excellente absorption pour des doses différentes est un phénomène rare : en général avec les autres antalgiques en augmentant les doses on observe une diminution du pourcentage de l'absorption.

METABOLISME DE LA CLOMETACINE CHEZ L'HOMME

On a recherché la cinétique sérique après l'administration orale unique de 300 mg de Clometacine.

La concentration maximum se situe en moyenne 2 heures après l'ingestion.

L'excrétion urinaire chez l'homme sur 24 heures représente en moyenne 6 % de la dose administrée.

3ème P A R T I E

ETUDE DES OBSERVATIONS

- I - CONDITIONS DE L'ETUDE CLINIQUE
- II - MODALITES DU TRAITEMENT
- III - OBSERVATIONS CLINIQUES
- IV - RESULTATS : EFFICACITE - TOLERANCE
- V - ANALYSE DES RESULTATS

I.- CONDITIONS DE L'ETUDE CLINIQUE.

Notre étude a porté sur :

- 30 Observations de malades.

26 Hommes.

4 Femmes.

âgés de 12 ans (observation N° 26) à 48 ans.

(Observation N° 20).

12 à 14 ans. - 3 cas.

15 à 20 ans. - 8 cas.

21 à 29 ans. - 13 cas.

30 à 39 ans. - 2 cas.

40 à 48 ans. - 4 cas.

Soit 3 Enfants - 8 jeunes adultes - 19 adultes.

II. - MODALITES DU TRAITEMENT -

I) CHOIX DES MALADES.

Ces malades ont été choisis car présentant des affections O.R.L. à symptomatologie très douloureuse, et essentiellement d'ordre "chirurgical".

- | | |
|--|-----------|
| - Fracture du massif facial | - 3 cas. |
| - Algies post-opératoires
Curetage des sinus. | - 1 cas. |
| - Algies post-opératoires
Phlegmon de l'amygdale. | - 1 cas. |
| - Algies post-opératoires
Amygdalectomie. | - 18 cas. |
| - Algies post-opératoires
Rhinoplastie. | - 7 cas. |

2) ADMINISTRATION DU PRODUIT

La Clométacine a été utilisée sous forme de comprimés dosés à 150 mg de principe actif, et uniquement per os.

3) Quantité.

La posologie quotidienne a varié de :

2 comprimés par jour (observation N° 16 et N° 26)

à 6 comprimés par jour (observation N° 48).

Elle a été par jour :

de 2 comprimés - 2 fois.

3 comprimés - 23 fois.

4 comprimés - 4 fois.

6 comprimés - 1 fois.

Chez les enfants, nous avons utilisé :

2 comprimés - 1 fois (12 ans)

3 comprimés - 2 fois (14 ans)

Les prises ont été réparties dans la journée.

4) DUREE DU TRAITEMENT.

Celle-ci a été le plus souvent de 5 à 8 jours.

avec des durées de 4 jours (4 cas)

à 10 jours (1 cas)

5) TRAITEMENTS ASSOCIES.

- La Clométacine a été le seul traitement administré par voie générale dans 12 cas.

- Dans 18 cas, le Clométacine a été associée à un traitement général antibiotique pendant 4 à 8 jours.

- En aucun cas, nous n'avons associé un médicament à action antalgique ou anti-inflammatoire, ni de dérivé cortico-stéroïde.

OBSERVATIONS CLINIQUES

A N A L Y S E D E S O B S E R V A T I O N S

Trente malades, dont l'âge variait entre 12 ans et 48 ans, hospitalisés dans le Service d'ORL du Dr. R. CHALANSET au Centre Hospitalier d'ARGENTEUIL, ont reçu pour des algies de type divers des comprimés de Clométacine.

Nous avons essayé dans notre Etude, de vérifier les effets pharmacologiques de la Clométacine, en particulier, ses propriétés antalgiques en clinique O.R.L., et par ailleurs, de contrôler la tolérance clinique et biologique du produit chez tous les malades.

Nous résumons ici quelques unes de ces observations.

OBSERVATION N° 1

- Monsieur L.R., 32 ans, est hospitalisé à la suite d'angines à répétition pour amygdalectomie.
- Après l'intervention (amygdalectomie bilatérale à l'anse froide), le traitement consiste en une antibiothérapie (PENICOLI IM + IM par jour pendant 6 jours) et un antalgique Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 6 jours.
- Bon résultat thérapeutique - les douleurs pharyngées sont progressivement atténuées et disparaissent le troisième jour.
- Très bonne tolérance - l'Hémogramme pratiqué avant et après le traitement reste normal. Les constantes sanguines (urée, glycémie) restent inchangées.
- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT.

OBSERVATION N° 2

- Mr. G.J. 25 ans, est hospitalisé à la suite d'un traumatisme crânien, sans perte de connaissance.
- La radio montre une fracture du malaire et du maxillaire supérieur gauche, nécessitant une réduction sanglante.
- La clométacine est administrée à la dose de 3 à 4 comprimés pendant 4 jours ; on y associe un traitement antibiotique et de l'alpha-chymotrypsine.

OBSERVATION N° 5

Mr. H.P., 26 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie (à l'anse froide).

- Le traitement post-opératoire est : antibiothérapie générale pendant 6 jours, et Clométacine pour les algies pharyngées post opératoires à la dose de 3 comprimés par jour pendant 6 jours à partir du lendemain de l'intervention.

- Effet antalgique moyen - la Clométacine calme les douleurs, mais pas complètement - Très bonne tolérance, et on ne note aucune modification sanguine après le traitement.

- Appréciation d'ensemble : RESULTAT MOYEN.

OBSERVATION N° 6

- Mr. P.A., 21 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie (Procédé de l'anse froide).

- Les algies pharyngées post-opératoires et les otalgies ne sont pas complètement calmées par la Clométacine (3 comprimés par jour). L'effet antalgique est moyen selon le malade.

- Les constantes sanguines et le culot urinaire restent inchangés. Le T.P. est de 82 % en fin de traitement.

- Appréciation d'ensemble : ASSEZ BON RESULTAT

OBSERVATION N° 7

Mr. D.G., 14 ans, est admis dans le service pour Amygdalectomie

- La Clométacine est prescrite à la dose de 3 comprimés par jour pendant 5 jours ; on associe une antibiothérapie générale.

- L'effet antalgique est net dès le premier jour sur la déglutition qui est facilitée puis sur la douleur permanente peu à peu atténuée.

- Très bonne tolérance - le culot urinaire, l'hémogramme, les constantes sanguines, restent sans changement.

- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

OBSERVATION N° 8

Mr. F.A., 20 ans, est hospitalisé à la suite d'une attaque nocturne. La radio montre une fracture des os propres du nez.

Réduction immédiate et administration après l'intervention de la Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 4 jours.

- Bon résultat ; pas de douleur post-opératoire.
- Très bonne tolérance. La numération et les constantes sanguines sont normales avant et après traitement. Le taux de Prothrombine, de 82 %, le jour de l'hospitalisation est de 71 % en fin de traitement.
- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

/OBSERVATION N° 9 /

- Mr. S.P., 20 ans, est hospitalisé pour dysphagie et trismus.

L'examen révèle un phlegmon de l'amygdale droite.

- Incision du phlegmon et prescription d'une antibiothérapie, de lavages au bœuf, et de clométacine, à la dose de 3 comprimés par jour pendant 5 jours.

- Bon résultat sur la douleur. La dysphagie totale le premier jour est calmée par la prise d'un comprimé une heure avant un repas léger. L'hémogramme reste sans modification compte-tenu de la polynucléose pré-traitement. Le taux de Prothrombine passe de 90 % à l'entrée à 82 % en fin de traitement. Le T.P. redevient normal deux jours après l'arrêt de la Clométacine.

- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

/OBSERVATION N° 10 /

Mr. R.D., 34 ans, est hospitalisé pour Curetage du sinus maxillaire gauche par voie de Caldwell-Luc.

- Le traitement post-opératoire associé : PENI-COLI 1 I M + I M pendant 8 jours et Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 6 jours.

- La douleur maxillaire supérieure gauche calmée le premier jour par deux comprimés, est calmée de nouveau le deuxième jour à partir du troisième jour, la douleur disparaît définitivement.

- Très bonne tolérance. Le T.P. est de 100 % avant et après traitement. Pas de sucre ni d'albumine dans les urines et les constantes sanguines restent sans modification.

- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

/OBSERVATION N° 11 /

- Mr. T.J., 25 ans, est admis dans le service pour Amygdalectomie

(bilatérale à l'anse froide).

- Après l'intervention, on prescrit : COLI-PENI pendant 4 jours et Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 5 jours, à partir du lendemain de l'intervention.
- Le premier jour du traitement, la dysphagie et la douleur disparaissent pendant une heure après chaque ingestion de comprimé. Les deuxième et troisième jour, le malade n'a mal que le matin au réveil, la douleur est calmée, toute la journée, permettant une alimentation légère. Le quatrième jour, le malade n'a plus mal du tout.
- Très bonne tolérance - la formule sanguine reste normale après traitement. Le T.P. passe de 100 % à l'entrée à 75% en fin de traitement.
- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

/OBSERVATION N° I2 /

- Mr. D.J., 18 ans, adressé par son médecin traitant, est hospitalisé pour AMYGDALECTOMIE (procédé de l'anse froide).
- La Clométacine est prescrite à la dose de 3 comprimés par jour pendant 5 jours. La douleur est moins nettement calmée que chez le malade N° II opéré le même jour. Ici, la douleur persiste le 3ème jour, elle n'est ensuite que progressivement atténuée puis calmée.
- Très bonne tolérance - Culot urinaire normal après traitement
Constantes sanguines normales avant et après traitement.
- Appréciation d'ensemble : ASSEZ BON RESULTAT

/OBSERVATION N° I3 /

- Mr. G.A., 21 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie.
- Traitement post-opératoire : Pénicilline pendant 6 jours et Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 6 jours.
- Très bon résultat. Le premier jour, deux comprimés amènent une forte atténuation de la douleur pharyngée mais la dysphagie persiste à la déglutition. Les jours suivants avec 3 comprimés par jour, la douleur et la dysphagie disparaissent.
- Très bonne tolérance - Formule et constantes sanguines normales avant et après traitement. Le T.P. : 100 % à l'entrée, est de 96 % en fin de traitement.
- Appréciation d'Ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° I4

- Mademoiselle C.E., 23 ans, entre dans le Service pour Amygdalectomie. (Amygdalectomie bilatérale à l'anse froide).
- Traitement post-opératoire : PENI-COLI pendant 7 jours et Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 10 jours.
- le premier jour pas de soulagement avec 2 comprimés ; le lendemain atténuation des douleurs. Mais le 4ème jour, apparition d'une otalgie et d'une douleur de la loge gauche. Ces douleurs ne sont pas calmées par la Clométacine et le résultat demeure insuffisant.
- Très bonne tolérance et pas de modification des constantes sanguines.
- Appréciation d'ensemble : RESULTAT NUL

OBSERVATION N° I5

- Mr. P.A., 21 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie.

Après l'intervention, prescription de PENI-COLI pendant 6 jours et de Clométacine à la dose de 3 comprimés par jour pendant 5 jours.

- La dysphagie intense le premier jour interdit toute ingestion de comprimé. Le deuxième jour, avec trois comprimés répartis dans la journée, disparition totale de la douleur et de la dysphagie. Excellent résultat.
- Très bonne tolérance. L'hémogramme reste inchangé, ainsi que le culot urinaire. Le T.P. pré-opératoire est de 100 %, alors que le T.P.post-opératoire est de 90 %.
- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° I6

- Mr. S.J., 21 ans, est hospitalisé pour Rhinoplastie correctrice. (avec reposition de la cloison).
- Le traitement post-opératoire associe une antibiothérapie classique et Clométacine à la dose de 2 comprimés par jour pendant 6 jours.
- Excellent résultat antalgique - Deux comprimés par jour calmant totalement les douleurs naso-faciales post-opératoires.

- Très bonne tolérance - Hélogramme, constantes sanguines normales avant et après traitement - Culot urinaire normal.

- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

OBSERVATION N° 17

- Mr. M.C., 23 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie.

- Après l'intervention, prescription de Clométacine : 4 comprimés par jour pendant 6 jours et de PENI-COLI : IM + IM pendant 8 jours.

- Bon résultat antalgique. Le premier jour, la douleur n'est pas calmée. Le deuxième jour "Fond" douloureux calmé, la dysphagie persiste à la déglutition de la salive. Le 3ème jour, les algies pharyngées post-opératoires sont bien calmées par le traitement.

- Très bonne tolérance- Hémogramme normal avant et après traitement, ainsi que le T.P. (100 %).

- Appréciation d'ensemble : ASSEZ BON RESULTAT

OBSERVATION N° 18

- Mr. K.A., 23 ans, est hospitalisé pour Rhinoplastie corrective. (ostéotomie et reposition).

- Traitement post-opératoire : antibiothérapie, et Clométacine 3 comprimés par jour pendant 6 jours.

- Le malade n'a pas de douleur post-opératoire. Très bon résultat. Antalgique et très bonne tolérance. Pas de modification de examens sanguins.

- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° 19

- Mr. B.J., 21 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie. (Procédé de l'anse froide).

- Traitement post-opératoire : antibiothérapie pendant 6 jours et clométacine : 3 comprimés par jour pendant 6 jours.

- Bon résultat antalgique - Dès le premier jour, le malade est soulagé une heure après l'ingestion de chaque comprimé. A partir du lendemain, avec 3 comprimés par jour, le malade n'a plus mal du tout dans la journée.
- Bonne tolérance - Hémogramme normal avant et après traitement.
- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

OBSERVATION N° 20

- Mr. D.P., 48 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie. (Amygdalectomie bilatérale à l'anse froide).
- Après l'intervention, prescription de Clométacine : 6 comprimés par jour pendant 8 jours.
- excellent résultat chez cet opéré qui a présenté de violentes douleurs post-opératoires. Ces douleurs sont d'emblée bien calmées par les comprimés. Il peut même manger un steak haché le 4ème jour, malgré des loges amygdaliennes très sanieuses.
- Très bonne tolérance - Formule sanguine constantes sanguines et culot urinaire sont normaux avant et après traitement.
- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° 21

- Mademoiselle B.J., 16 ans, adressée par son médecin traitant, est hospitalisée pour Amygdalectomie.
- Traitement post-opératoire : PENI-COLI : IM + IM pendant 6 jours et Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 4 jours.
- Excellent résultat antalgique - chaque ingestion de comprimé calme la douleur pharyngée et la dysphagie pendant 6 heures avec 3 à 4 comprimés pour toute la journée.
- Bonne tolérance - L'hémogramme reste inchangé. Le T.P. pré et post opératoire est de 70 % - T.S. et T.C. normaux après traitement.
- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° 22

Mr. B.E., 25 ans, consulte pour "difficultés respiratoires".

L'examen montre une déviation importante de la cloison nasale droite, d'origine congénitale.

Il est alors hospitalisé pour Résection de cloison, et on prescrit après l'intervention : clométacine : 3 comprimés par jour pendant 4 jours.

- Pas de douleurs naso-faciales post-opératoires. Le malade ne se plaint de rien et supporte bien le traitement.
- Bonne tolérance dans l'ensemble. Le T.P.pré et post-opératoire est de 100 %. Le culot urinaire est normal.
- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

OBSERVATION N° 23

- Mr. B.T., 21 ans, consulte pour gêne respiratoire persistante depuis longtemps. L'examen montre une déviation de la cloison droite.
- L'intervention est alors pratiquée : Résection de cloison, et en post-opératoire, le malade reçoit 3 comprimés par jour pendant 5 jours de Clométacine. Le début des phénomènes douloureux survient peu de temps après l'intervention. Les algies post-opératoires disparaissent totalement vers le 3ème jour. Ce soulagement est d'ailleurs apprécié par le malade.
- Très bonne tolérance clinique ; pas de nausées, ni de brûlures gastriques. Pas de modification du pouls, ni de la tension artérielle.
- Pas de changement des constantes sanguines avant et après traitement. Le T.P. reste à 85 %.
- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° 24

- Mr. S.L., 46 ans, est hospitalisé pour Rhinoplastie correctrice à la suite d'un traumatisme avec déviation des os propres à droite en 1962. L'examen montre un outre une déviation de la cloison nasale gauche.
- Après l'intervention (rhinoplastie et résection de cloison), on entreprend le traitement par la Clométacine : 3 comprimés par jour - le T.P. pré-opératoire est de 100 % ; T.S. 4'30 et T.C. 9'.
- Très bonne tolérance clinique et bon effet antalgique. Le malade ne ressent aucune douleur post-opératoire, et semble satisfait.

Cependant, le 5ème jour, lors du déméchage, on constate un saignement local peu important nécessitant un méchage de deux côtés. Le malade continue à prendre de la Clamétacine, à la dose de 2 comprimés par jour.

Arrêt du saignement local, et le T.P. reste à 100 %, alors que le T.S.3' et le T.C. : 8,30. Pas de modification de l'hémogramme et du culot urinaire.

- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

OBSERVATION N° 25

- Mr. L.M. 14 ans, consulte pour angines à répétition. L'examen montre une turgescence importante des amygdales. Le malade est hospitalisé pour subir une Amygdalectomie (procédé de l'anse froide).

- Traitement post-opératoire : Clométacine : 3 comprimés par jour, pendant 6 jours. Assez bon résultat du traitement antalgique. La douleur est calmée à 50 % aux dires du malade, et permet un meilleur sommeil.

- Constantes sanguines normales avant et après traitement, ainsi que le T.P. et l'hémogramme.

- Appréciation d'ensemble : ASSEZ BON RESULTAT

OBSERVATION N° 26

Mr. B.A., 12 ans consulte pour amygdalite chronique.

- Le traitement antalgique commence le premier soir de l'intervention :

Amygdalectomie bilatérale à l'anse froide. L'ingestion du premier comprimé calme d'emblée les premières douleurs post-opératoires. Le traitement est poursuivi pendant 7 jours à la dose de 2 comprimés par jour.

Bonne tolérance digestive et bon effet antalgique selon le malade. Les algies pharyngées sont calmées par 2 comprimés le premier jour et le deuxième jour du traitement.

- Pas de modification du T.P. et de l'hémogramme.

- Appréciation d'ensemble : BON RESULTAT

OBSERVATION N° 27

- Mr. R.R., 40 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie.

- Traitement post-opératoire : Clométacine à la dose de 3 comprimés par jour pendant 6 jours. Bon résultat ; cet opéré avant un syndrome douloureux moins important que la normale. Il a été tout à fait calmé les deux premiers jours par 3 comprimés. La douleur a totalement disparu les jours suivants, et reprise de l'alimentation au 4ème jour. Le 6ème jour du traitement, on note un saignement important au niveau de la loge gauche ; l'examen local montre alors un suintement en nappe au niveau du foyer d'insertion des deux amygdales.

On arrête la clométacine, et arrêt du saignement après injection de Dicynone, Vit.K et Adrénoxyl.

Bonne tolérance clinique - Le T.P. post-opératoire de 100 % passe à 84 %, le 6ème jour du traitement, puis redevient normal (100 %) deux jours plus tard après l'arrêt de la clométacine.

- Pas de modification importante de la numération sanguine et des constantes sanguines.

- Appréciation d'ensemble : ASSEZ BON RESULTAT

OBSERVATION N° 28

Mr. A.M., 25 ans, est hospitalisé pour Rhinoplastie correctrice

La clométacine est alors prescrite à la dose de 4 à 6 comprimés par jour pendant 7 jours. L'effet antalgique est insuffisant ; il n'est pas nul, cependant chaque comprimé calme très légèrement la douleur. Mais il s'agit d'un cas rebelle aux antalgiques malade à composante psychique certaine..

- Bonne tolérance - T.P. et Numération normaux avant et après traitement.

- Appréciation d'ensemble : RESULTAT NUL

OBSERVATION N° 29

- Mademoiselle H.F., 23 ans, est hospitalisé pour Amygdalectomie (procédé de l'anse froide).

- Traitement post-opératoire : Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 6 jours. Bon résultat thérapeutique antalgique : chaque comprimé fait disparaître les algies pharyngées post-opératoires pendant 4 à 5 heures. Le 4ème jour, la douleur disparaît totalement.

- Très bonne tolérance - les constantes sanguines restent normales après le traitement. Le T.P. est inchangé : 100 %.

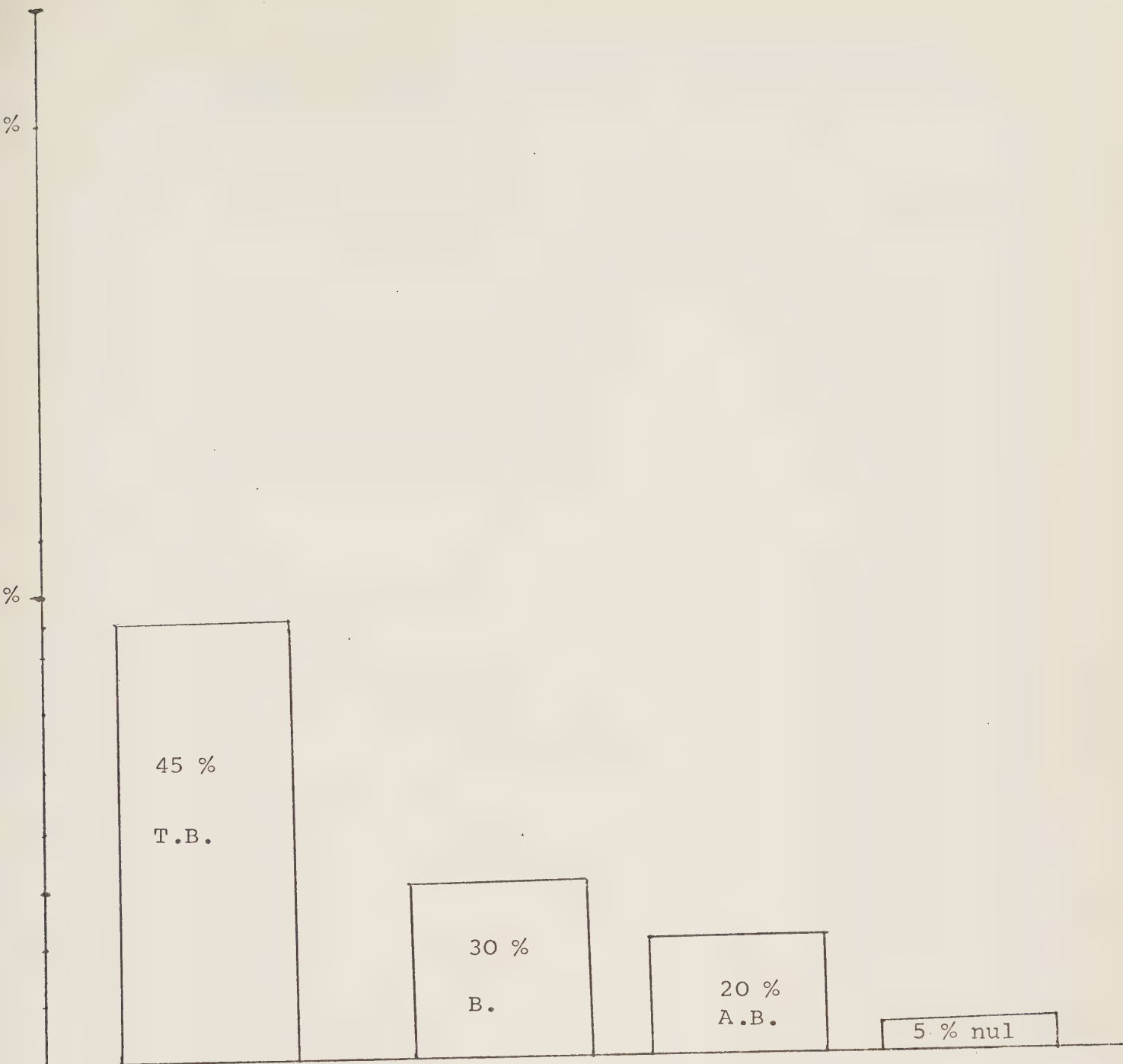
- Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT

OBSERVATION N° 30

- Mr. S.J., 26 ans, est hospitalisé pour Résection de cloison, devant l'importante déviation en "S" de la cloison nasale.
 - Après l'intervention, on prescrit la Clométacine : 3 comprimés par jour pendant 6 jours. Bon résultat thérapeutique. Effet antalgique net à chaque ingestion de comprimé. Les douleurs naso-faciales post-opératoires disparaissent complètement le 3ème jour.
 - Très bonne tolérance digestive. Le T.P. reste inchangé (100%) ainsi que le T.S. et le T.C. Le culot urinaire est normal. La numération sanguine ne présente pas de modification.
 - Appréciation d'ensemble : TRES BON RESULTAT
-

IV - RESULTATS : EFFICACITÉ - TOLERANCE

Le graphique N° I permet de se rendre compte des résultats.



RESULTATS D'ENSEMBLE

3) RESULTATS PAR INDICATIONS.

Le tableau ci-après résume des résultats observés dans chaque groupe d'indications :

AFFECTATIONS TRAITEES	TOTAL	RESULTATS			
	DES CAS	O	A.B	B	T.B
Phlegmon de l'amygdale	I				I
Curetage des sinus (Algies post-opératoires)	I				I
Fracture du massif facial	3			I	2
Amygdalectomies (Algies post-opératoires)	18	I	6	5	6
Rhinoplasties (Algies post-opératoires)	7	I		3	3
<u>TOTAL</u> -	30	2	6	9	13
<u>POURCENTAGE</u> -		5 %	20 %	30 %	45 %
				75 %	

2) TOLERANCE.

La tolérance du médicament a été considérée comme très bonne dans tous les cas. Aucun effet secondaire même bénin n'a été signalé par les patients traités.

Sur le plan digestif, la tolérance du produit a toujours été parfaite aux doses utilisées : aucun cas de nausée, de gastralgie, de diarrhée n'a été observé.

- Dans 11 cas, nous avons fait pratiquer une surveillance rénale (recherche du sucre et de l'albumine dans les urines, taux d'urée sanguine, examen du culot urinaire) : aucune modification n'a été notée.

- Sur le plan hématologique, les contrôles que nous avons effectués chez les 30 malades sur la formule sanguine et la numération globulaire avant et après traitement n'ont jamais mis en évidence des modifications pathologiques qualitatives et quantitatives des éléments sanguins.

- Les temps de saignement, le taux de prothrombine ont été également surveillés. Ce dernier a été demandé avant et après traitement dans les 30 cas :

- Dans 8 cas, le taux de prothrombine a été trouvé diminué (Obs. N° 2, 3, 8, 9, II, I3, I5, 27).

- La diminution maximale a été de 25 % (Obs N° 3) mais le taux est redevenu normal 48 heures après l'arrêt du traitement.

Nous nous sommes demandé, si cet abaissement du taux de prothrombine post-opératoire était dû à l'administration de la clométacine ou au choc opératoire lui-même.

Nous avons fait une étude du taux de prothrombine chez I3 malades n'ayant pas reçu de clométacine après l'intervention - 4 taux de prothrombine sont restés inchangés, 4 ont subi une augmentation et 5 taux de prothrombine ont été diminués, la diminution maximale a été de 24 %/

En comparant le T.P. Post-Opératoire chez les opérés ayant reçu de la Clométacine et chez des gens ne recevant pas de thérapeutique antalgique, nous avons trouvé une diminution pour les 2 catégories, dans un tiers des cas.

(cf. tableau).

CHEZ DES OPERES AYANT RECU OU NON DE LA CLOMETACINE

LE TAUX DE PROTHROMBINE POST-OPERATOIRE SE TROUVE DIMINUÉ DANS UN TIERS DES CAS ENVIRON DANS LES DEUX CATEGORIES.

NOMS	TP. PRE-OPERA- TOIRE	TP. POST-OPERATOIRE 24h. après interven- tion.	MODIFICATION du TP.
1 - Mme R.R.	63 %	100 %	+ 37 %
2 - Mme M.P.	87 %	63 %	- 24 %
3 - Mr. A.F.	63 %	100 %	+ 37 %
4 - Melle S.R.	63 %	75 %	+ 12 %
5 - M. G.L.	87 %	75 %	- 12 %
6 - M. D.M.	87 %	75 %	- 12 %
7 - M. L.M.	100 %	100 %	0 %
8 - M. M.R.	100 %	87 %	- 13 %
9 - M.D.L.	100 %	100 %	0 %
10 - Mme L.M.	87 %	70 %	- 17 %
11 - M.G.L.	100 %	100 %	0 %
12 - M. T.M.	75 %	75 %	0 %
13 - Melle H.P.	75 %	87 %	+ 12 %

IV - ANALYSE DES RESULTATS.

- Etant donné que la Clométacine présente des propriétés analgésiques, il nous a semblé intéressant de rechercher en O.R.L. son intérêt dans les affections algiques les plus courantes. Nous insisterons sur les suites opératoires particulièrement douloureuses :

- Curetage des sinus.
- Amygdalectomies.
- Rhinoplasties.

L'analyse d'ensemble de nos observations confirme l'intérêt de cette étude puisque la proportion des résultats significatifs (bons et très bons résultats) est de 75 % soit 3/4 des cas.

Les syndromes douloureux post-opératoires les plus courants s'observent en O.R.L. après les :

- curetages des sinus de la face.
- I très bon résultat (Observation N° 10).
- Rhinoplasties.
- 3 très bons résultats (Observations N° 18, 23, 30).
- 3 résultats bons (Observations N° 16, 22, 24).
- I résultat nul (Observation N° 28).

La clométacine a fait disparaître dans tous les cas les douleurs post-opératoires habituelles chez ces opérés.

- Amygdalectomies.

Ce groupe est particulièrement intéressant à étudier car les suites opératoires sont en général très douloureuses pendant les trois premiers jours avec :

- dysphagie très importante.
- fond douloureux permanent au niveau des parois pharyngées.
- Otalgies.

Sur 18 cas traités, nous avons obtenu :

- 6 résultats très bons (Observations N° 4, 13, 15, 20, 21, 29 avec atténuation puis disparition rapide de toutes les douleurs en 24 ou 48 heures.
- 5 résultats bons (Observations N° 1, 7, 11, 19, 26) avec atténuation moins rapide des douleurs et disparition totale en 3 ou 4 jours.
- 6 résultats moyens (Observations N° 5, 6, 12, 17, 25, 27) effet antalgique modéré.
- 1 résultat insuffisant (Observation N° 14).

Soit 11 résultats, avec reprise rapide d'une alimentation solide (3ème jour suivant l'acte opératoire).

CONCLUSION

Au cours de cette étude nous avons testé l'efficacité et la tolérance d'un antalgique à mode d'action périphérique, la CLOMETACINE.

La CLOMETACINE sous la forme de comprimés dosés à 150 mg de principe actif a été utilisée en pathologie oto-rhino-laryngologique chez 30 malades présentant des affections à symptomatologie très douloureuse, essentiellement d'ordre chirurgical. La posologie moyenne a été de 3 comprimés par jour et nous avons apprécié la tolérance de la Clométacine sur des signes cliniques et biologiques.

L'efficacité thérapeutique des comprimés de Clométacine a été nettement démontré et 75 % des malades ont bénéficié du traitement.

La Clométacine possède une action antalgique dans les suites opératoires douloureuses en oto-rhino-laryngologie en particulier après amygdalectomies, rhinoplasties, fractures du massif facial, curetages des sinus de la face.

Sur le plan clinique, la Clométacine a été bien tolérée dans tous les cas; aucun effet secondaire n'a été signalé chez les trente malades tant sur le plan digestif (nausées, vomissements, brûlures gastriques, diarrhées), sur le plan neurologique, que sur le plan général (pas de modification du pouls et de la tension artérielle).

Sur le plan biologique, nous avons étudié la tolérance rénale (sucre et albumine dans les urines, urée sanguine, culot urinaire) et aucune notion significative n'a été notée.

La numération formule sanguine demandée systématiquement chez les trente malades n'a subi aucune modification.

Les taux de prothrombine post-opératoires chez les malades ayant reçu de la Clométacine sont diminués dans un tiers des cas environ; cependant, nous avons constaté la diminution du taux de prothrombine dans le même pourcentage chez des opérés n'ayant pas reçu de Clométacine après l'intervention.

Au total, la Clométacine possédant une action antalgique est indiquée dans les suites opératoires douloureuses en oto-rhino-laryngologie ainsi que dans toutes les douleurs de différentes origines.

Son effet analgésique est appréciable par rapport aux autres antalgiques utilisés, ne possède pas à priori de contre-indications et peut être alors utilisé chez de nombreux patients.

B I B L I O G R A P H I E

- I. - ALAJOUANINE Th. La douleur et les douleurs.
Masson Edit. 1957, 7 à 40.
2. - CAMBIER J. et H. DEHEN.
Organisation et Fonctionnement des voies de la
sensibilité.
Presse Médicale N° 39 - pp. 1705 - 1709, 1970.
- 3.- DELMAS J. et DELMAS A.
Voies et Centres Nerveux.
Masson Edit. 1965.
- 4.- GINET J. et VEILLARD M.F. - Les mécanismes physiologiques de la
douleur.
Méd. Int. Vol 6, N° 5 - Mai 1971 - P. 363 à 375.
5. - KEELE K.D. Anatomies of pain 1957, Charles C. Thomas.
Publ. Springfield, 1 vol. 206 p.
6. - LABORIT H. Neurophysiologie - Masson et Cie. Edit. Paris 1969.
7. - LAZORTHES G. Le système Nerveux Central.
Masson et Cie Edit. Paris 1967.
8. - MAMO H. LA DOULEUR - Baillière et Cie Edit. PARIS 1968.
9. - PATTERNS OF ORGANIZATION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.

Res. Publ. Ass. Nerve. ment. Dis, 1952, Vol 30.
Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1 Vol 581 p.
- 10 - PECH A. et GARCIN M.
Algies cranio-faciales non migraineuses
Editions SANDOZ - 1966 - 1 vol 125 P.
- II - SOULAIRAC André
Les mécanismes de la douleur
Laboratoires ROUSSEL 1971 - 1 vol. 124 P.
- 12 - SPITALIER J.M. et AYME Y.
La douleur en tant que symptôme
Le perfectionnement du praticien : n° 54
28 février 1971 - Pages 7 à 14
- 13 - WALL PD. MELZACK R.
Dupleix théory of the mechanisms of cutaneous
sensation. Abstracts of XIIIe inter. Congr. Physiol.
Sc. Tokyo, 1965.

VU, le Président de Thèse
Professeur P. PIALOUX

VU, le Doyen de la Faculté
Professeur E. FOURNIER

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET,

